

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Ciências  
Departamento de Química e Bioquímica



**Investigação da glicosilação de fenóis catalisada por  
montmorillonite K-10**

**Daniela Andreia Dias Batista**

Dissertação  
Mestrado em Química  
Química, Saúde e Nutrição

**2014**



Universidade de Lisboa  
Faculdade de Ciências  
Departamento de Química e Bioquímica



**Investigação da glicosilação de fenóis catalisada por  
montmorillonite K-10**

**Daniela Andreia Dias Batista**

Dissertação  
Mestrado em Química  
Química, Saúde e Nutrição

Orientadores: Professora Doutora Amélia Pilar Rauter e  
Professor Doutor Carlos Borges

**2014**



## Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Doutora Amélia Pilar Rauter por todo o apoio dado ao longo da realização deste trabalho e por me ter possibilitado a oportunidade de trabalhar numa área que, cada vez mais, tem despertado em mim um enorme fascínio.

Gostaria igualmente de agradecer ao Professor Doutor Carlos Borges, por me ter aceite como orientanda, e por toda a disponibilidade e simpatia demonstradas.

À Doutora Alice Martins, de quem nunca me esquecerei, agradeço todas as conversas e palavras de encorajamento que me fizeram crescer, não só como aluna ou investigadora, mas também como pessoa.

A todos os meus colegas de laboratório, nomeadamente à Catarina, à Filipa, ao João Pedro, à Marta, à Patrícia e ao Rafael, o meu obrigado por todos os momentos passados e pelos almoços sempre divertidos, os quais serviram para nos rirmos em vez de desesperarmos.

A todos os meus amigos e colegas fculianos, aos que me acompanham desde a licenciatura e aos que conheci ao longo do mestrado, obrigado pelas horas de estudo juntos, obrigado pelas brincadeiras hilariantes, tenho a certeza de que ao longo deste tempo todos aprendemos e crescemos juntos.

Um enorme obrigado ao Vasco. Serás sempre mais que o simples colega que optou por formar grupo comigo nas aulas de Química Orgânica I. Obrigado pela paciência, pelo apoio, por me aturares e me fazeres ver o que muitas vezes os meus olhos não vêem. Nunca me esquecerei de tudo o que fizeste por mim.

A todos os meus amigos, André, Ângelo, Fátima, Hugo, Marisa, Meira, obrigado por nunca se esquecerem de mim, por mais vezes que eu tenha dito que não poderia estar presente nas ocasiões em que todos se juntavam. Agradeço em especial à Catarina e à Milene, as minhas amigas de longa data, as minhas irmãs, que sempre me ajudaram, quer fosse com uma palavra amiga, um sorriso ou uma chamada de atenção para a realidade. Obrigado pela vossa paciência e apoio, estarei eternamente grata a ambas.

## Agradecimentos

Por último, e porque os últimos são sempre os primeiros, quero agradecer à minha família. Obrigado pelas palavras de encorajamento, pela força e por nunca deixarem de acreditar em mim. Ao meu homenzinho, ao Guilherme, por me conseguir fazer sorrir por pior que esteja a ser o meu dia. E principalmente aos meus pais porque, apesar das dificuldades deste último ano, nunca deixaram de lutar pelo meu sonho e fizeram de tudo para que eu o conseguisse concretizar. Obrigado por todo o carinho e paciência.

E em jeito de homenagem, esteja onde estiver, espero que se continue a orgulhar de mim e a ver-me como o exemplo que sempre disse que eu era. A si, que tanto me ensinou e tanto acreditou em mim, dedico este trabalho.

A todos, o meu muito OBRIGADO.

## Abstract

In this work, glycosylation of various phenols promoted by montmorillonite K-10 was investigated. The main goal was the development of a simple, eco-friendly and selective methodology for the synthesis of glycosyl derivatives, some of them exhibiting a 2-deoxy pattern. As glycosyl donors unprotected sugars were investigated, as well as methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (**28**), and also glycals, particularly 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-desoxy-D-*arabino*-hex-1-enitol (**31**). The phenolic compounds used as glycosyl acceptors were 2-naphthol (**35**), resorcinol (**36**) and catechol (**37**).

Heterogeneous catalysis promoted by montmorillonite K-10 was exploited to investigate its usefulness for O- and C-glycosylation. While free sugars and **28** were not efficient as glycosyl donors, glycals have proven to be reactive under the experimental conditions used. The exploratory chemistry here presented furnished unique structures resulting from C-C bond formation between the sugar and the phenol in anomeric and in non-anomeric positions. Reaction of the glycal with the nucleophile 2-naphthol gave a mixture of the  $\alpha$  and  $\beta$  2-deoxyglycosides and the  $\beta$ -C-glycosylnaphthol isolated in low but similar yields. Alternatively, reaction conducted with catechol furnished a benzyl protected 2-enopyranoside, resulting from a Ferrier-type rearrangement and a 2-deoxy sugar formed by hydrolysis and acetylation, as a consequence of the experimental procedure carried out in this work. With resorcinol, C-C bond formation took place at C-3 and a 2-deoxy-3-C-(2,4-dihydroxyphenyl) derivative could be isolated, which structure was proposed based upon analysis of NMR spectroscopy. Synthesis of this compound has not been described in the literature and is a starting point for further investigation of montmorillonite K-10 towards derivatization of C-3 with phenolic compounds.

## Keywords

Montmorillonite K-10

Phenols

2-deoxyglycosyl compounds

*O*-glycoside

C-C bond formation

## Abstract



## Resumo

Neste trabalho de investigação, a glicosilação de vários fenóis promovida por montmorillonite K-10 foi investigada com vista à elaboração de uma metodologia simples, ecológica e selectiva para a formação de derivados glicosídicos, nomeadamente compostos cuja glícena se encontre desoxigenada na posição 2. Os açúcares livres foram investigados como dadores de glicosilo assim como o açúcar  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**28**) e glicais, nomeadamente o glical 1,5-anidro-3,4,6-tri-*O*-benzil-2-desoxi-D-*arabino*-hex-1-enitol (**31**). Como aceitadores de glicosilo foram escolhidos os compostos fenólicos 2-naftol (**35**), resorcinol (**36**) e catecol (**37**).

A catálise heterogénea promovida por montmorillonite K-10 foi explorada com vista à investigação da sua utilização em reacções de *O*- e *C*-glicosilação. Enquanto que os açúcares livres e o composto **28** não foram eficientes como dadores de glicosilo, os glicais mostraram ser reactivos sob as condições experimentais usadas. A química exploratória aqui presente forneceu estruturas únicas resultantes da formação da ligação C-C entre o açúcar e o fenol, na posição anomérica e em posições não anoméricas. A reacção do glical com o nucleófilo 2-naftol deu origem a uma mistura dos anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  de glicósidos desoxigenados na posição 2 e também ao anómero  $\beta$  de um derivado C-glicosilado, em baixos mas semelhantes rendimentos. De forma alternativa, a mesma reacção realizada com o catecol originou um 2-enopiranosídeo protegido com benzilos, resultante do rearranjo de Ferrier, e um açúcar 2-desoxigenado formado por hidrólise e acetilação como consequência do procedimento experimental desenvolvido neste trabalho. Com o resorcinol, a formação da ligação C-C teve lugar na posição 3 do açúcar, tendo sido isolado um derivado 2-desoxi-3-*C*-(2,4-dihidroxifenilo), cuja estrutura foi proposta baseada na análise realizada por espectroscopia de RMN. A síntese deste composto não se encontra ainda descrita na literatura, sendo um ponto de partida para a futura investigação da montmorillonite K-10 com vista à derivatização da posição 3 com compostos fenólicos.

**Palavras-chave**

Montmorillonite K-10

Fenóis

Compostos 2-desoxigenados

*O*-glicósidos

Formação de ligação C-C

# Índice Geral

Agradecimentos.....	i
Abstract .....	iii
Resumo.....	v
Índice Geral.....	vii
Índice de Figuras .....	x
Índice de Esquemas.....	xi
Índice de Tabelas.....	xii
Índice de Anexos.....	xiii
Abreviaturas e Símbolos .....	xv
1. Introdução .....	3
1.1. Carbo-hidratos .....	3
1.2. Glicosilação Fenólica .....	5
1.2.1. <i>O</i> -Glicosilação .....	6
1.2.2. <i>C</i> -Glicosilação .....	7
1.2.2.1. Reacções de Substituição Electrófila .....	8
1.2.2.2. Rearranjo do tipo Fries.....	8
1.2.3. Controlo da razão <i>O</i> -glicósido/ <i>C</i> -glicosilfenol .....	9
1.3. Catálise Heterogénea .....	10
1.3.1. Zeólitos .....	10
1.3.2. Argilas.....	13
1.3.2.1. Montmorillonite K-10 .....	13
1.4. Dadores de Glicosilo .....	17
1.4.1. Glicósidos .....	17
1.4.2. Glicais .....	18
1.5. Plano de Síntese.....	19
1.5.1. Precursores de Glicósidos .....	19

1.5.1.1. Grupos Protectores .....	20
1.5.1.2. Desmetilação anomérica .....	21
1.5.1.3. Reacção de glicosilação .....	21
1.5.2. Desoxiglicósidos .....	22
2. Apresentação e Discussão dos Resultados .....	27
2.1. Glicosilação fenólica .....	27
2.1.1. Glicósidos Desprotegidos .....	28
2.1.1.1. Glicosilação do resorcinol.....	28
2.1.1.2. Glicosilação de 2-naftol .....	29
2.1.2. Dadores de glicosilo protegidos.....	32
2.1.2.1. Protecção com o éter benzílico .....	32
2.1.2.2. Desmetilação anomérica .....	34
2.1.2.2.1. Desmetilação com HCl e AcOH .....	34
2.1.2.2.2. Desmetilação com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> e AcOH .....	35
2.1.2.3. Glicosilação do 2-naftol .....	36
2.1.3. Desoxiglicósidos .....	37
2.1.3.1. Glicosilação do 2-naftol .....	37
2.1.3.2. Glicosilação do resorcinol.....	42
2.1.3.3. Glicosilação do catecol .....	44
3. Conclusão .....	49
4. Parte Experimental .....	53
4.1. Instrumentação.....	53
4.2. Técnicas de Separação e Purificação.....	53
4.3. Reagentes, Solventes e Produtos .....	54
4.4. Síntese dos Compostos .....	54
4.4.1. Glicósidos Desprotegidos .....	54

4.4.1.1. Método geral .....	54
4.4.1.1.1. Glicosilação do Resorcinol .....	54
4.4.1.1.2. Glicosilação do 2-naftol .....	54
4.4.2. Glicósidos protegidos.....	55
4.4.2.1. Síntese do 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (33) ....	55
4.4.2.2. Síntese do 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose (34) .....	56
4.4.2.2.1. Desmetilação com HCl e AcOH .....	56
4.4.2.2.2. Desmetilação com H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> e AcOH .....	56
4.4.2.3. Glicosilação do 2-naftol .....	57
4.4.3. Desoxiglicósidos .....	58
4.4.3.1. Glicosilação do 2-naftol .....	58
4.4.3.1.1. Síntese do 4,6-di- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de naftilo (42).....	61
4.4.3.1.2. Síntese do 4,6-di- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosídeo de naftilo (43).....	62
4.4.3.1.3. Síntese do 2-(4,6-di- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)naftol (44) .....	63
4.4.3.2. Glicosilação do resorcinol.....	64
4.4.3.2.1. Síntese do 4,6-di- <i>O</i> -benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de benzilo (45) .....	65
4.4.3.2.2. Síntese do 4,6-di- <i>O</i> -benzil-2-desoxi-3- <i>C</i> -(2,4-di-hidroxifenil)- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosose (46) .....	65
4.4.3.3. Glicosilação do catecol .....	66
4.4.3.3.1. Síntese do 4,6-di- <i>O</i> -benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de benzilo (47) .....	67
4.4.3.3.2. Síntese do 3- <i>O</i> -acetil-4,6-di- <i>O</i> -benzil-2-desoxi- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosídeo de benzilo (48) .....	68
5. Bibliografia.....	71
6. Anexos.....	iii

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.1.</b> Representações das formas aberta e cíclicas da D-glucose.....	4
<b>Figura 1.2.</b> Representações de Fisher de D- e de L-glucose.....	4
<b>Figura 1.3.</b> Exemplos de compostos aromáticos glicosilados encontrados na natureza. ...	5
<b>Figura 1.4.</b> Exemplos de produtos naturais C-glicosilados.....	7
<b>Figura 1.5.</b> Estruturas tridimensionais dos zeólitos HY (a), HBEA (b) e HZSM-5 (c) ..	11
<b>Figura 1.6.</b> Modelo estrutural da montmorillonite.....	14
<b>Figura 2.1.</b> Numeração dos diversos prótons e carbonos de (i) <i>O</i> -glicósidos e (ii) glicosilfenóis. ....	28

# Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.1.</b> Mecanismo de glicosilação através de reacções do tipo $S_N1$ (a) e $S_N2$ (b).	6
<b>Esquema 1.2.</b> Mecanismo proposto para a C-glicosilação de fenóis através do rearranjo de tipo Fries.....	9
<b>Esquema 2.1.</b> Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto <b>28</b> .....	29
<b>Esquema 2.2.</b> Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto <b>38</b> .....	29
<b>Esquema 2.3.</b> Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto <b>28</b> .....	30
<b>Esquema 2.4.</b> Esquema reaccional da glicosilação fenólica do composto <b>28</b> .....	30
<b>Esquema 2.5.</b> Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto <b>28</b> .....	31
<b>Esquema 2.6.</b> Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto <b>39</b> .....	31
<b>Esquema 2.7.</b> Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo ( <b>33</b> ). ....	32
<b>Esquema 2.8.</b> Síntese de 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose ( <b>34</b> ). ....	34

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.1.</b> Glicosilação de olivoses 3,4-di- <i>O</i> -protegidas com vários álcoois catalizada por montmorillonite K-10. ....	15
<b>Tabela 2.1.</b> Dados dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN e $^{13}\text{C}$ -RMN do composto <b>33</b> . ....	33
<b>Tabela 2.2.</b> Dados dos espectros de $^1\text{H}$ -RMN e $^{13}\text{C}$ -RMN do composto <b>34</b> . ....	35
<b>Tabela 4.1.</b> Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método B. ....	59
<b>Tabela 4.2.</b> Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método C. ....	60
<b>Tabela 4.3.</b> Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método D. ....	61
<b>Tabela 4.4.</b> Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método D. ....	64
<b>Tabela 4.5.</b> Sistema de eluente, com respectivos gradientes, utilizado no procedimento 4.4.3.3. ....	67



## Índice de Anexos

<b>Anexo 1.</b> Espectros de RMN do composto 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo.....	iii
<b>Anexo 2.</b> Espectro de RMN do composto 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzil-D-glucopiranosose .....	vi
<b>Anexo 3.</b> Espectro de RMN do composto 4,6-di- <i>O</i> -benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de naftilo .....	ix
<b>Anexo 4.</b> Espectro de RMN do composto 4,6-di- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosídeo de naftilo .....	xii
<b>Anexo 5.</b> Espectro de RMN do composto 2-(4,6-di- <i>O</i> -benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)naftol .	xv
<b>Anexo 6.</b> Espectro de RMN do composto 4,6-di- <i>O</i> -benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de benzilo.....	xviii
<b>Anexo 7.</b> Espectro de RMN do composto 4,6-di- <i>O</i> -benzil-2-desoxi-3- <i>C</i> -(2,4-di-hidroxifenil)- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosose .....	xxi
<b>Anexo 8.</b> Espectro de RMN do composto 4,6-di- <i>O</i> -benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de benzilo.....	xxiv
<b>Anexo 9.</b> Espectro de RMN do composto 3- <i>O</i> -acetil-4,6-di- <i>O</i> -benzil-2-desoxi- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosídeo de benzilo.....	xxvii



## Abreviaturas e Símbolos

Å	Angström
$\delta$	Desvio químico
°C	Grau Celsius
$[\alpha]_D^{20.0}$	Rotação específica
Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
Ac <sub>2</sub> O	Anidrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AgOtf	Trifluorometanosulfonato de prata
Al <sub>2</sub> (OH) <sub>6</sub>	Hidróxido de alumínio
BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	Complexo de trifluoreto de boro-éter dietílico
Bn	Benzilo
BnBr	Brometo de benzilo
BnCl	Cloreto de benzilo
brd	<i>Broad</i> dubleto
brs	<i>Broad</i> singleto
brt	<i>Broad</i> tripleto
CyHex	Ciclohexano
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>

## Abreviaturas e Símbolos

Cq	Carbono quaternário
CC	Cromatografia em coluna
$^{13}\text{C}$ -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
d	duplete
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto duplo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
eq.	Equivalentes
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
g	Gramas
h	Horas
Hex	Hexano
HCl	Ácido clorídrico
$^1\text{H}$ -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Bond Coherence</i>
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potássio

## Abreviaturas e Símbolos

KOH	Hidróxido de potássio
Lit.	Literatura
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligrama
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnésio
min	Minutos
ml	Mililitro
NaH	Hidreto de sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
Ph	Fenilo
P.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
py	Piridina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
R <sub>f</sub>	Factor de retenção
s	Singuleto
TMDMS	Terc-butildimetilsilano
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
t	Tripleto

## Abreviaturas e Símbolos

TMSOTf	Trifluorometanosulfonao de trimetilsililo
Tol	Tolueno
UV	Ultravioleta

## Capítulo 1 | Introdução

---



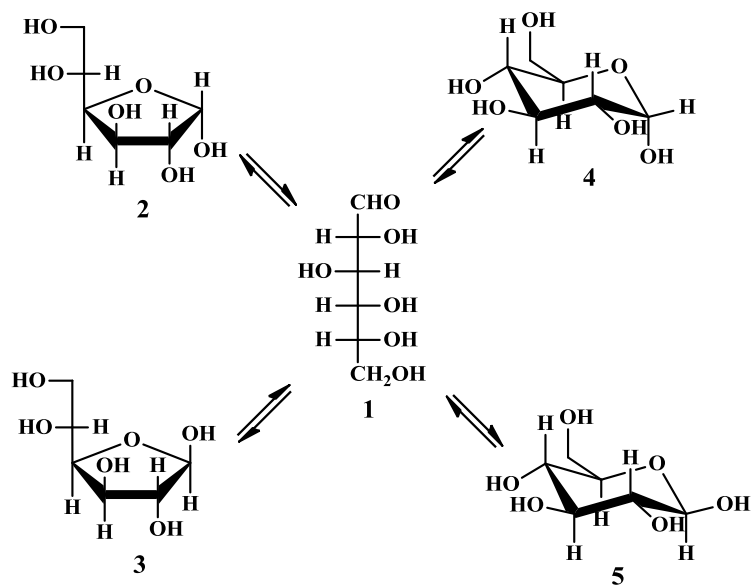


# 1. Introdução

## 1.1. Carbo-hidratos

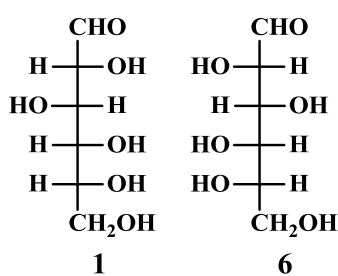
O termo carbo-hidrato engloba uma grande família de compostos, quer de origem natural quer sintética, constituída por substâncias biológicas metabolizadas como mono, oligo- e polissacáridos e seus derivados. Os compostos de origem orgânica abrangidos por esta família, nomeadamente aldeídos e cetonas, apresentam estruturas alifáticas poli-hidroxiladas, ocorrendo ainda a formação dos respectivos derivados cíclicos. Encontram-se igualmente incluídos nesta família de compostos orgânicos derivados de monossacáridos através de redução do grupo carbonilo (alditóis), por oxidação de um ou mais grupos terminais para formar ácidos carboxílicos ou por substituição de um ou mais grupos hidroxilo por hidrogénio (derivados desoxi), uma função amina, tiol ou grupos heteroatómicos semelhantes.<sup>[1,2]</sup>

A molécula orgânica, pertencente ao grupo dos carbo-hidratos, mais abundante no planeta é a D-glucose. A sua forma alifática (**1**), representada em projecção de Fischer, contém numa das extremidades um aldeído que, por reacção intramolecular com o grupo hidroxilo das posições 4 ou 5, irá formar um hemiacetal cíclico denominado furanose (**2 e 3**) ou piranose (**4 e 5**), respectivamente. Esta reacção de ciclização irá dar origem a um novo centro de quiralidade na posição 1, cuja designação é carbono anomérico, a partir do qual é possível constatar a existência de dois epímeros, sendo estes denominados por anómeros  $\alpha$  (**2 e 4**) e  $\beta$  (**3 e 5**). Ambos os anómeros co-existem num equilíbrio que se verifica apenas quando a D-glucose se encontra em solução e através de reacções entre a sua forma aberta e as suas formas cíclicas, equilíbrio esse do qual resulta a mutarrotação, que consiste na variação da rotação específica com o tempo, até que o equilíbrio seja atingido.<sup>[1,2]</sup>



**Figura 1.1.** Representações das formas aberta e cíclicas da D-glucose.

A configuração absoluta dos monossacáridos pode ser determinada tendo em conta que os mesmos se encontram agrupados em duas séries, a série D e a série L. A partir da projecção de Fischer, e no caso da glucose, verifica-se que a propriedade em questão depende da configuração absoluta do centro estereogénico mais afastado da função aldeído, sendo que na série D o centro estereogénico irá apresentar a configuração *R* e na série L irá constar a configuração *S*.<sup>[1,2]</sup> A figura abaixo ilustra as projecções de Fischer da D-glucose (1) e da L-glucose (6).

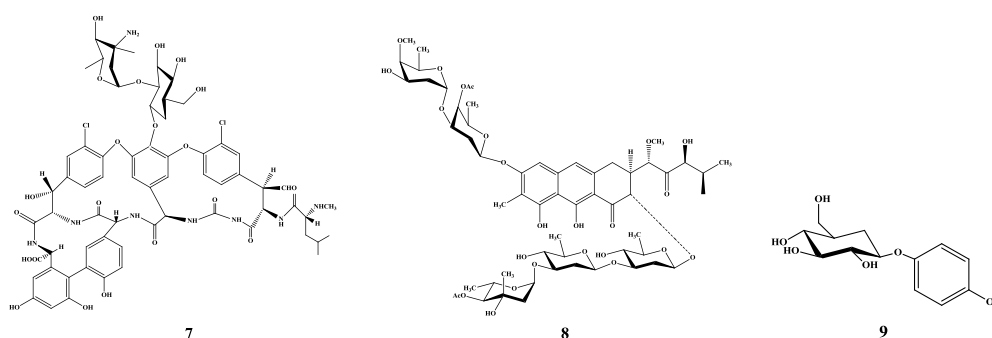


**Figura 1.2.** Representações de Fisher de D- e de L-glucose.

Os carbo-hidratos apresentam elevada variedade estereoquímica e diversidade funcional, exercendo a função de armazenamento e transporte de energia, possuindo funções estruturais (tanto em plantas como em animais), sendo também reconhecida a sua importância em processos celulares, nomeadamente no reconhecimento e adesão celular. São, de igual forma, moléculas chave em eventos de comunicação biológica que controlam processos como por exemplo infecções microbianas, inflamação e metastase em doenças cancerígenas. Para além destas funções, este tipo de compostos é biodegradável e, salvo algumas excepções, os carbo-hidratos são baratos, o que incentiva a sua utilização como materiais de partida na investigação de novos fármacos e/ou agentes amigos do ambiente, através de reacções específicas, nomeadamente glicosilações fenólicas promovidas por catálise heterogénea. <sup>[1,2]</sup>

## 1.2. Glicosilação Fenólica

A palavra glicosilação refere-se a metodologias sintéticas que permitem a ligação entre o carbono anomérico de um determinado açúcar e outras unidades de açúcar ou mesmo outras moléculas. Os carbo-hidratos que possuem anéis aromáticos ligados ao centro anomérico são, muitos deles, produtos naturais bioactivos e, como tal, interessantes alvos sintéticos. Entre estes, é possível encontrar os antibióticos vancomicina (**7**) e cromomicina (**8**), assim como compostos de origem vegetal menos complexos, como por exemplo a arbutina (**9**).



**Figura 1.3.** Exemplos de compostos aromáticos glicosilados encontrados na natureza.

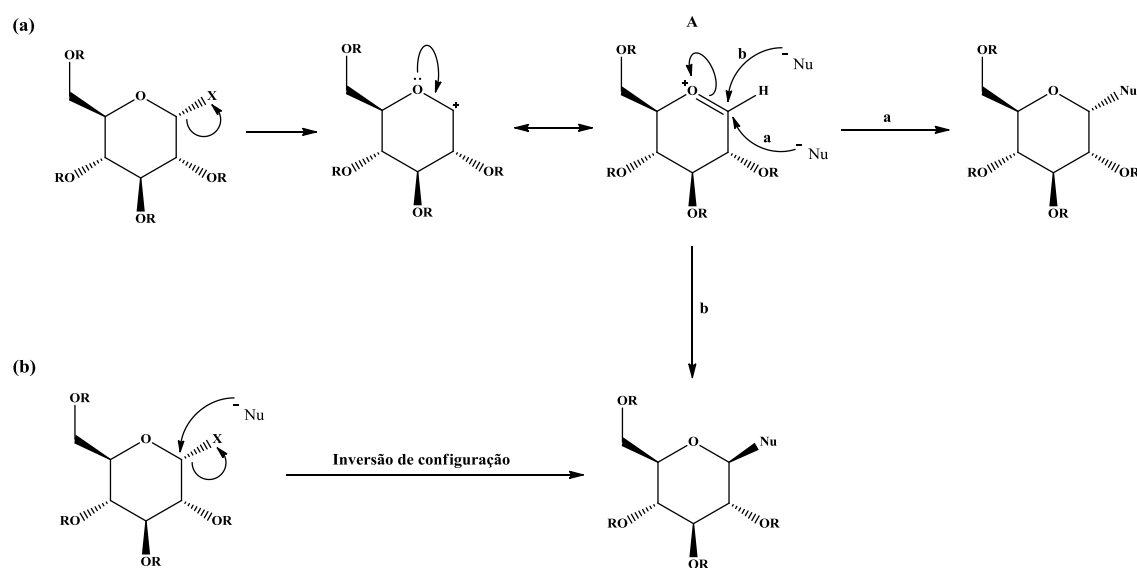
Contudo, a glicosilação de fenóis revela-se como uma das reacções químicas mais difíceis de concretizar, dado que o grupo hidróxilo existente constitui um nucleófilo fraco. Os fenóis são consideravelmente mais ácidos do que os álcoois, uma vez que

ocorre estabilização por ressonância do anião formado, o que permite concluir que estes são mais facilmente desprotonados, dando origem, sob condições básicas, a bons nucleófilos. Sob condições ácidas, este tipo de reacção pode originar, não só *O*-glicósidos, como também *C*-glicosilfenóis, principalmente se as reacções forem levadas a cabo a elevadas temperaturas.<sup>[3]</sup>

### 1.2.1. *O*-Glicosilação

A formação da primeira ligação glicosídica ligando um açúcar a um composto fenólico foi efectuada com sucesso por Michael, em 1879,<sup>[4]</sup> tendo como dador de glicosilo cloreto de glucosilo peracetilado e como aceitador fenolato de potássio. A evolução na área da síntese de derivados glicosídicos tem ocorrido, desde o século XIX, de forma notável.

As ligações glicosídicas podem formar-se através de mecanismos distintos. Se a ligação glicosídica ocorrer em condições ácidas, a mesma irá efectuar-se através de um mecanismo  $S_N1$  [Esquema 1.1, (a)], o qual envolve a formação do ião oxónio **A**. Caso as condições reaccionais sejam básicas, então a ligação irá estabelecer-se através de um mecanismo do tipo  $S_N2$  [Esquema 1.1, (b)], por norma com utilização de halogenetos de alquilo como dadores de glicosilo.<sup>[5]</sup> As glicosilações promovidas por ácidos de Lewis originam produtos com uma determinada estereoquímica, influenciada por diversos factores, tais como o efeito anomérico que, de uma forma geral, promove a formação do anómero termodinamicamente mais estável (anómero  $\alpha$ ).

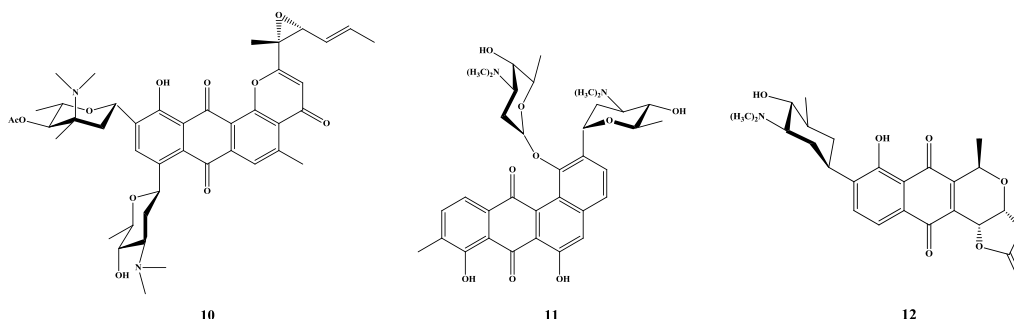


**Esquema 1.1.** Mecanismo de glicosilação através de reacções do tipo  $S_N1$  (a) e  $S_N2$  (b).

Estas reacções, habitualmente, são levadas a cabo utilizando como promotor o complexo de trifluoreto de boro-éter dietílico ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ),<sup>[3,6]</sup> em quantidades subestequiométricas, existindo ainda outros promotores de uso já comprovado, nomeadamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo ( $\text{TMSOTf}$ )<sup>[7]</sup> e trifluorometanosulfonato de prata ( $\text{AgOTf}$ ).<sup>[8,9]</sup> Contudo, estes ácidos de Lewis apresentam vários problemas ambientais e requerem condições anidras e temperaturas muito baixas, pelo que foram desenvolvidas novas metodologias mais ecológicas recorrendo ao uso de outros promotores, tais como a resina Amberlyst A-26<sup>[10]</sup> e triflato de escândio [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] em água.<sup>[11]</sup> A aplicação de zeólitos ácidos na glicosilação fenólica tem sido também alvo de interesse.<sup>[12,13]</sup>

### 1.2.2. C-Glicosilação

Um elevado número de produtos naturais, com variadas actividades biológicas, apresenta na sua estrutura derivados fenólicos C-glicosilados, nomeadamente a pluramicina A (actividade antibacteriana) (**10**), a benzatrina A (actividade antitumoral) (**11**), a medermicina (antiagregação plaquetária) (**12**), entre outros.



**Figura 1.4.** Exemplos de produtos naturais C-glicosilados.

Os derivados fenólicos C-glicosilados possuem uma característica estrutural comum a todos eles que consiste na existência de uma ligação carbono-carbono (C-C) entre a aglícona aromática e a posição anomérica do açúcar, a qual não é passível de sofrer hidrólise química ou enzimática. Verifica-se, igualmente, que tanto nos derivados C-glicosilados naturais como nos sintetizados, a substituição no anel aromático ocorre preferencialmente em posição *orto* ou *para* relativamente ao grupo hidroxilo fenólico. A estabilidade deste tipo de compostos promove um aumento de interesse pelos mesmos e,

simultaneamente, faz com que estes se tornem importantes alvos terapêuticos, tendo já sido desenvolvidas diversas técnicas para a sua síntese, tais como reacções de ciclização,<sup>[14]</sup> a utilização de radicais livres,<sup>[15]</sup> a substituição electrófila<sup>[16]</sup> e o rearranjo intramolecular  $O \rightarrow C$ .<sup>[17]</sup> As duas últimas metodologias serão de seguida descritas dado fazerem uso de ácidos de Lewis e/ou de Brönsted, as espécies ácidas presentes nos catalisadores ácidos do tipo utilizado na presente dissertação.

### 1.2.2.1. Reacções de Substituição Electrófila

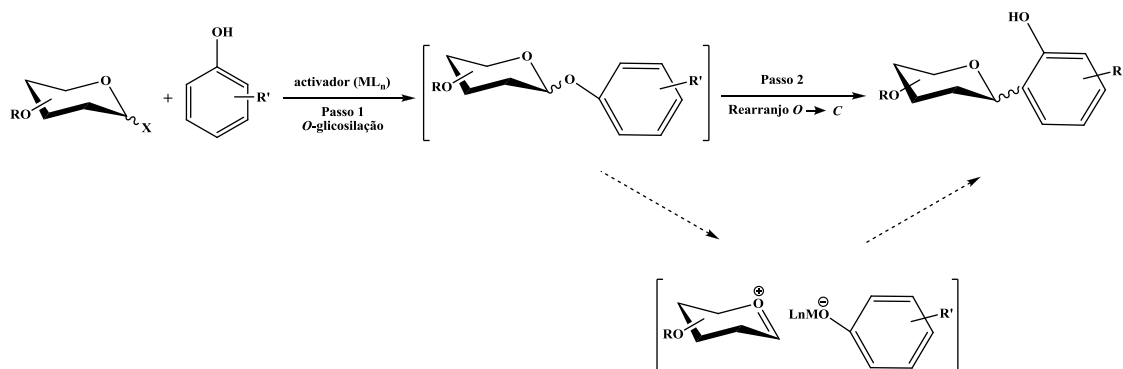
A síntese de derivados C-glicosilados utiliza as reacções de substituição electrófila devido à facilidade de preparação dos açúcares precursores. Contudo, alguns dos precursores tornam-se instáveis em condições ácidas de Lewis, pelo que é necessária a utilização de aglíconas aromáticas activadas com substituintes electrodoadores.

Os halogenetos de glicosilo são, na maioria dos casos, os açúcares de eleição empregues nesta transformação,<sup>[18]</sup> podendo também ser utilizados açúcares com a posição anomérica livre, acetilada, benzilada, entre outros. Os promotores reaccionais utilizados, concretamente os ácidos de Lewis, permitem uma transformação bastante acessível do açúcar, sendo um dos promotores frequentemente utilizados o  $BF_3 \cdot OEt_2$ .

### 1.2.2.2. Rearranjo do tipo Fries

O rearranjo aqui descrito constitui uma ferramenta bastante útil na síntese de C-glicosilfenóis, dado que utiliza um dador de glicosilo, um composto fenólico e um activador apropriado. Este tipo de reacção ocorre a baixa temperatura, verificando-se a formação de um glicósido intermediário, o qual por aquecimento se transforma regioselectivamente no correspondente fenol C-glicosilado com um grupo hidroxilo adjacente à ligação C-C formada (Esquema 1.2).<sup>[20]</sup> Este mecanismo envolve dois passos cruciais. No primeiro passo ocorre a activação do dador de glicosilo com o ácido de Lewis e subsequente reacção com o composto fenólico, o que origina o glicósido intermediário. Este passo ocorre a baixas temperaturas (entre  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dependendo do activador utilizado). No segundo passo, a temperatura reaccional sofre um aumento gradual, o que promove um rearranjo no qual o glicósido se transforma no correspondente C-glicosilfenol, através da formação de um ião oxycarbénio

intermediário, sendo que o mesmo sofre uma reacção irreversível do tipo Friedel-Crafts na posição *orto* relativamente ao grupo hidroxilo do fenol. [20]



**Esquema 1.2.** Mecanismo proposto para a C-glicosilação de fenóis através do rearranjo de tipo Fries.

Nesta reacção forma-se, preferencialmente, o anómero que é termodinamicamente mais estável. [20,21,22]

### 1.2.3. Controlo da razão O-glicósido/C-glicosilfenol

A natureza do dador de glicosilo e a reactividade do aceitador de glicosilo assim como do activador influenciam a proporção de formação dos glicósidos e dos seus respectivos C-glicosilfenóis. Também as condições reaccionais (solvente, exsicante e temperatura de reacção) e o tipo de grupos protectores utilizados, quer no dador quer no aceitador de glicosilo, influenciam a proporção de formação destes compostos.

Matsumoto *et al.* [24] estudaram o efeito da temperatura na reacção que envolve *p*-metoxifenol com fluoreto de D-ribofuranosilo, usando o mesmo número de equivalentes de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . O aumento da temperatura de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  para  $+15\text{ }^\circ\text{C}$  originou exclusivamente C-glicosilfenóis enquanto que a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a razão entre glicósido e C-glicosilfenol foi de 1:1. Contudo, se o aceitador de glicosilo for um composto fenólico pouco nucleófilo, como por exemplo o *p*-metilfenol ou a 7-hidroxycumarina, apenas são obtidos glicósidos aquando da sua reacção com tricloro- ou trifluoroacetimidatos protegidos com grupos benzilo na presença de TMSOTf como activador.

No que diz respeito aos grupos protectores, a sua escolha deve ser criteriosa pois, tal como descrito para determinadas reacções, a utilização de grupos acilo nas posições

não-anoméricas origina C-glicosilfenóis com menor rendimento do que quando se utilizam grupos benzilo ou metilo. <sup>[25]</sup> Dadas as características mencionadas, é também de realçar que as reacções de glicosilação podem ocorrer com recurso à utilização de um promotor/catalisador reaccional específico que irá condicionar as características estruturais dos compostos obtidos, ou seja, será usada catálise heterogénea.

### 1.3. Catálise Heterogénea

A catálise heterogénea tem sido utilizada em síntese orgânica ao longo dos anos, especialmente com vista à utilização de materiais na química verde. A palavra catálise define-se como um fenómeno em que uma determinada quantidade de um material relativo à estequiometria usada, o catalisador, aumenta a velocidade da reacção química sem que este seja consumido no processo. O emprego de processos catalíticos possibilita, na transformação de matérias-primas em produtos, caminhos cinéticos mais vantajosos que os térmicos permitindo operações industriais mais rápidas, selectivas e económicas, pelo que a procura de materiais que possam ser usados como catalisadores, assim como a sua criteriosa selecção, são essenciais para a obtenção de processos mais eficazes.

O uso de aluminossilicatos porosos em transformações orgânicas, nomeadamente zeólitos e argilas minerais, tem atraído considerável atenção tendo em conta a sua ampla aplicação, permitindo metodologias catalíticas suaves e convenientes. Este tipo de material possui características tais como ausência de toxicidade, serem não-corrosivos e fáceis de usar, existindo a possibilidade de serem reutilizados. Promovem, ainda, estereo- e regio-controlo em reacções químicas, o que resulta da sua estrutura porosa regular. Os avanços efetuados no estudo destas metodologias constitui, principalmente na área do carbo-hidratos, um passo fundamental para a optimização de reacções que apresentem dificuldades na selectividade de compostos devido à natureza multifuncional das moléculas envolvidas.

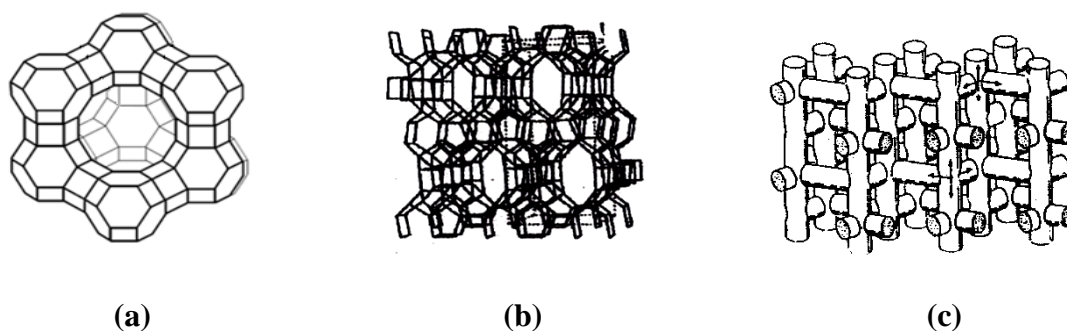
#### 1.3.1. Zeólitos

Os catalisadores inseridos neste grupo podem, eventualmente, substituir catalisadores ácidos não-amigos do ambiente em transformações orgânicas contribuindo para metodologias mais limpas e seguras, promovendo também reacções mais



selectivas, o que aumenta a rentabilidade económica e diminui a quantidade de solventes utilizados nos processos de purificação. <sup>[26,27]</sup>

Os zeólitos são aluminossilicatos cristalinos microporosos, cuja estrutura resulta de um arranjo tridimensional que tem como elementos estruturais de base tetraedros de  $\text{AlO}_4$  e  $\text{SiO}_4$ , ligados entre si através dos átomos de oxigénio existentes nos vértices de cada tetraedro. Tendo em conta o arranjo estrutural do zeólito, que é influenciado pelo método usado na sua preparação, assim podem ser obtidas diversas estruturas cristalinas com diferentes tamanhos de poro, como por exemplo o zeólito HY e HBEA (de poro largo) e o zeólito HZSM-5 (de poro médio), todos eles já estudados pelo nosso grupo de investigação.

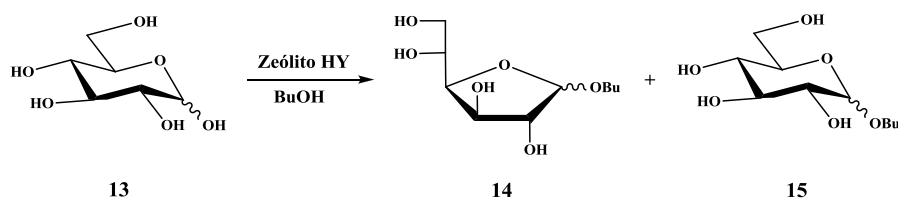


**Figura 1.5.** Estruturas tridimensionais dos zeólitos HY (a), HBEA (b) e HZSM-5 (c).

Os zeólitos possuem elevada capacidade de adsorção e o tamanho do poro sempre regular, dependendo da categoria em que se inserem, bem como da sua estrutura, permitem determinar a velocidade, estabilidade e selectividade das transformações químicas. <sup>[26,27]</sup> Devido às restrições de tamanho dentro do zeólito, existirá sempre a formação do composto mais estável, dado que alguns reagentes ou produtos têm uma maior habilidade para entrar ou sair da cavidade do zeólito do que outros. Esta característica, juntamente com a acidez inata do catalisador, fornecem a vantagem de um maior controlo não só sob a reacção mas também sob o resultado estereo- e regio-selectivo de determinada reacção química, evitando a formação de isómeros ou produtos secundários indesejados.

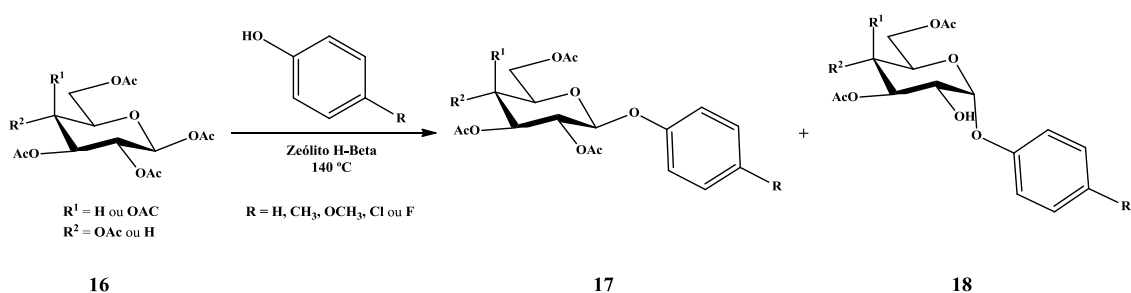
A primeira reacção de açúcares catalisada por zeólitos ácidos foi desenvolvida pelo nosso grupo de investigação e conduziu a uma metodologia amigável do ambiente para a formação maioritária dos produtos de controlo cinético resultantes da protecção

com grupos isopropilideno,<sup>[28a]</sup> enquanto que a primeira glicosilação de Fisher catalizada por zeólitos foi reportada por Corma *et al.*<sup>[28]</sup> e consiste na reacção da D-glucose com butanol. Foram utilizados vários zeólitos, nomeadamente HY e HZSM-5, entre outros, concluindo-se que todos os catalisadores utilizados provaram a sua eficiência na conversão da glucose no seu correspondente glicósido de butilo, promovendo a obtenção do produto na sua forma furanosídica, sendo depois isomerizado na sua forma piranosídica



**Esquema 1.3.** Glicosilação de Fisher catalisada por zeólitos ácidos.

Reacções de glicosilação usando dadores de glicosilo acetilados revelam-se como metodologias comuns e práticas na síntese de glicósidos, dado que este tipo de compostos podem ser preparados de forma rápida e são geralmente activados através de um ácido de Lewis. Aich & Loganathan<sup>[29]</sup> demonstraram o uso do zeólito H-beta na síntese de glicósidos de arilo através da reacção de vários fenóis com  $\beta$ -D-glucose e com  $\beta$ -D-galactose peracetiladas. Os autores conseguiram obter  $\beta$ -glicopiranosídeos, assim como  $\alpha$ -glicopiranosídeos, quando ocorre desacetilação da posição 2 do açúcar.



**Esquema 1.4.** Glicosilação fenólica promovida pelo zeólito H-beta.

Os zeólitos encontram-se igualmente descritos como catalisadores eficientes em reacções de acilação,<sup>[30]</sup> na preparação de acetais<sup>[31]</sup> e também na sua hidrólise.<sup>[32]</sup>

É já conhecido o facto de que quanto maior fôr a razão Si/Al, mais eficiente se torna o zeólito, o que permite concluir que este facto não só define o número de centros como também a sua respectiva força ácida, determinando de igual forma as propriedades de adsorção do mesmo. De uma forma geral, é possível dizer-se que os zeólitos que contêm um elevado número de centros ácidos são altamente hidrofílicos e aptos tanto a formar como a adsorver fortemente glicósidos polares, o que diminui a eficiência do catalisador.

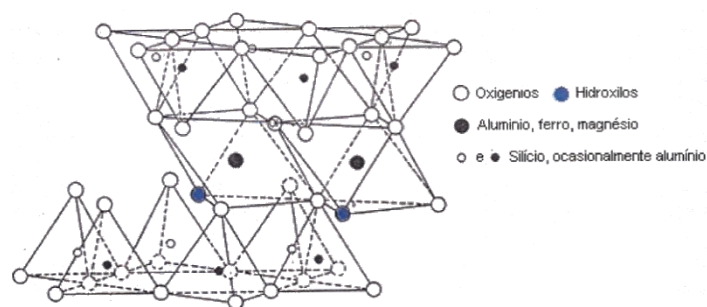
### 1.3.2. Argilas

As argilas são materiais constituídos por minerais argilosos, geralmente pouco cristalinos. Possuem uma composição semelhante à dos zeólitos, sendo que os elementos presentes na sua constituição se dispõem em modelos estruturais tridimensionais organizados em forma de folha e camadas. Este tipo de material pode ser dividido em vários grupos, sendo que um dos grupos de minerais argilosos mais usado em catálise é a montmorillonite, uma esmectite, podendo esta ser aplicada em reacções de adição, <sup>[33]</sup> substituições aromáticas electrofílicas, <sup>[34]</sup> substituição nucleofílica de álcoois, <sup>[35]</sup> síntese e desprotecção de acetais, <sup>[36,37]</sup> ciclizações, <sup>[34,36]</sup> isomerizações e rearranjos. <sup>[36]</sup>

#### 1.3.2.1. Montmorillonite K-10

Este material revela uma enorme aplicação e utilidade em reacções químicas e tem como características o facto de ser acessível e não-corrosivo, é de fácil manuseamento e uma das suas principais vantagens prende-se com o facto de ser reutilizável. O seu uso pode ser demonstrado através da catálise de reacções de glicosilação, nas quais ocorre a formação de derivados *O*- e *C*-glicosilados, e igualmente pela promoção de rearranjos alílicos.

A sua unidade estrutural exhibe uma disposição do tipo laminar, cujas camadas são constituídas por duas folhas tetraédricas de grupos silicato  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  e uma folha octaédrica de  $[\text{Al}_2(\text{OH})_6]$  intermédia. Na figura 1.6 representa-se a estrutura da montmorillonite, na qual é evidenciada a disposição dos elementos constituintes da camada estrutural da argila. A actividade catalítica deste promotor baseia-se na sua elevada capacidade de troca de iões, acidez forte e, tal como no caso dos zeólitos, na sua área de superfície elevada bem como nas suas propriedades de absorção.

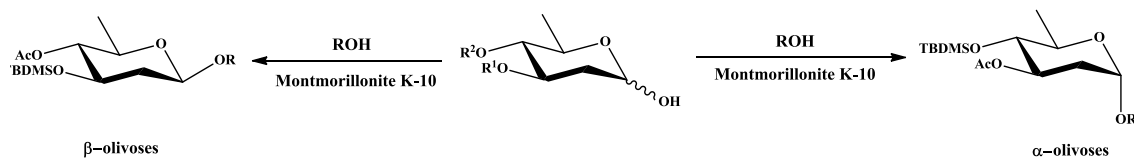


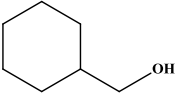
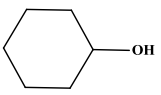

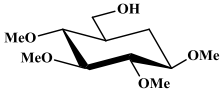
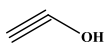
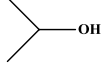
**Figura 1.6.** Modelo estrutural da montmorillonite.

Florent & Monneret<sup>[38]</sup> foram pioneiros na utilização desta argila ácida, demonstrando a sua utilização como catalisador na reacção de glicosilação de 1-*O*-acetil-2,3,6-tridesoxi-hexose com metanol e álcool benzílico, obtendo, de forma estereoselectiva,  $\beta$ -glicósidos.

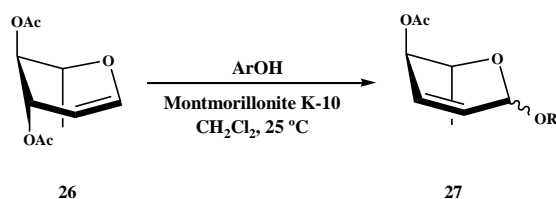
Os produtos naturais contêm componentes que também eles podem sofrer a acção deste catalisador. Encontra-se reportado por Jyojima *et al.*<sup>[39]</sup> a glicosilação de olivoses 3,4-di-*O*-protegidas com álcoois sob a acção catalisadora de montmorillonite K-10, com formação selectiva do anómero  $\alpha$ , tendo sido constatado que a natureza do grupo protector existente na olivose, nomeadamente terc-butildimetilsilano (TBDMS), foi essencial para a estereoquímica obtida.

**Tabela 1.1.** Glicosilação de olivoses 3,4-di-*O*-protegidas com vários álcoois catalizada por montmorillonite K-10.



Dador de glicosilo	Grupo R <sup>1</sup>	Grupo R <sup>2</sup>	Aceitadores de glicosilo	
			ROH	
19a	TBDMS	TBDMS		
19b	Bn	Bn	20	21
19c	Ac	Ac		
19d	Ac	TBDMS	22	23
19e	TBDMS	Ac		
			24	25

Segundo Toshima *et al.*,<sup>[40]</sup> a montmorillonite K-10 pode também ser utilizada para a conversão de glicais em derivados glicosídicos 2,3-insaturados (Esquema 1.5), dado que os autores descrevem a *O*-glicosilação de glicais com diversos álcoois (tabela 1.1), tendo a reacção sido selectiva para o anómero  $\alpha$ .



**Esquema 1.5.** *O*-glicosilação de olivoses com álcoois aromáticos na presença de montmorillonite K-10.

Este tipo de carbo-hidrato pode também ser usado para formação de rearranjo de Ferrier no caso da reacção ser conduzida com auxílio de irradiação de microondas, tal como demonstrado por Balasubramanian.<sup>[41,42]</sup> A partir desta metodologia, os autores demonstraram que a glicosilação deste açúcar com álcoois ou fenóis promove a formação exclusiva dos respectivos derivados de alquilo e arilo 2,3-insaturados, novamente com maior predominância do anómero  $\alpha$ .

Os métodos atrás descritos são utilizados para a formação de *O*-glicósidos, contudo nos últimos anos as reacções de *C*-glicosilação têm revelado muito interesse, existindo um elevado desenvolvimento de metodologias para as mesmas tendo em conta as características dos compostos *C*-glicosilados como derivados estáveis hidrolítica- e enzimaticamente. Neste tipo de reacções é possível usar glicais como dadores de glicosilo, com vista à formação de derivados *C*-glicosilados 2,3-insaturados, obtendo igualmente elevada estereoselectividade. Toshima *et al.*<sup>[43]</sup> reportam a *C*-glicosilação de aliltrimetilsilano, viniloxitrimetilsilano ou acetato de isopropenilo com glicais acetilados catalisada por montmorillonite K-10, originando derivados de compostos *C*-glicosilados 2,3-insaturados com estereoselectividade  $\alpha$ .

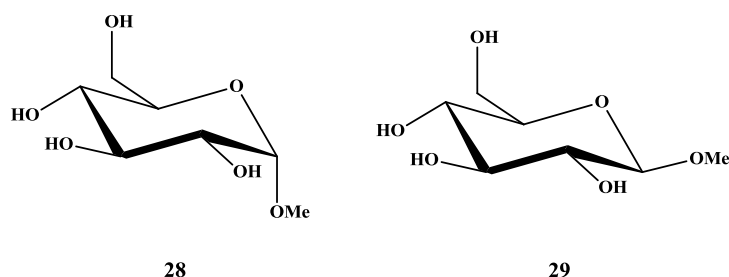
Compostos fenólicos *C*-glicosilados podem ser encontrados na natureza como constituintes de plantas e estão presentes numa enorme variedade de produtos naturais biologicamente importantes, incluindo antibióticos como a pluramicina e a anguciclina. Estes compostos possuem, na sua estrutura, glíconas derivadas de olivoses que se encontram interligadas por ligações C-C. Toshima *et al.*<sup>[44]</sup> investigaram a *C*-glicosilação de vários derivados de fenol e de naftol com olivoses, parcial- ou totalmente desprotegidas, na presença de montmorillonite K-10, o que promoveu a formação do anómero  $\beta$  dos respectivos derivados *C*-glicosilados.

Na literatura podem ser encontrados diversos tipos de dadores de glicosilo correntemente utilizados em reacções de *O*- e *C*-glicosilação. Entre eles, encontram-se os glicais, que serão utilizados com sucesso neste trabalho.

## 1.4. Dadores de Glicosilo

### 1.4.1. Glicósidos

A glicosilação de Fisher constitui a reacção que permite a formação de um glicósido através da reacção de um hemiacetal, na presença de um ácido de Lewis como catalisador, com um álcool. Os glicósidos são pois acetais formados por eliminação de uma molécula de água na reacção de glicosilação. A ligação glicosídica é, portanto, estável em meio básico e instável em meio ácido, o que promove um vasto leque de derivatizações, com diversas aplicações tanto a nível químico como biológico, aumentando de igual forma o número de compostos possíveis de sintetizar. Inúmeras metodologias têm sido desenvolvidas com vista à síntese deste tipo de compostos, sendo que a maioria dos métodos conhecidos necessita de compostos de partida cujos grupos hidroxilo se encontrem selectivamente protegidos. Na figura 1.7 apresenta-se a estrutura de dois glicósidos simples bastante conhecidos e utilizados em síntese orgânica. <sup>[45,46]</sup>



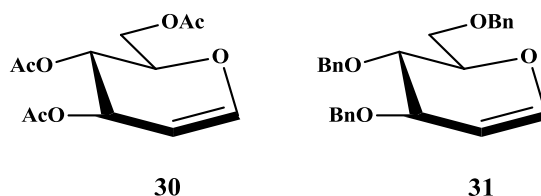
**Figura 1.7.** Estruturas dos glicósidos  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (28) e  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (29).

As transformações efectuadas nos glicósidos e/ou nos seus respectivos precursores devem ter em conta as diferentes reactividades dos grupos hidroxilo e outras funcionalidades, não só dos compostos de partida, mas também as que se encontram associadas aos grupos presentes da molécula alvo. Contudo, problemas de reactividade podem ser contornados com recurso ao uso de grupos protectores, pois dependendo da posição em que se pretende efectuar a reacção, assim deve ser escolhido o grupo protector das restantes funcionalidades, para evitar que reajam nas condições experimentais a utilizar. O método de protecção aplicado neste trabalho será a benzilação, no qual os grupos hidroxilo são protegidos sob a forma de éteres, o que torna a molécula mais estável quando em comparação com a protecção efectuada com grupos acilo. <sup>[47]</sup> A investigação associada a hidratos de carbono benzilados tem

demonstrado elevada aplicabilidade a nível químico, biológico e medicinal, sendo uma das áreas de interesse a síntese de glicais benzilados e, posteriormente, a sua transformação em 2-desoxiglicósidos.

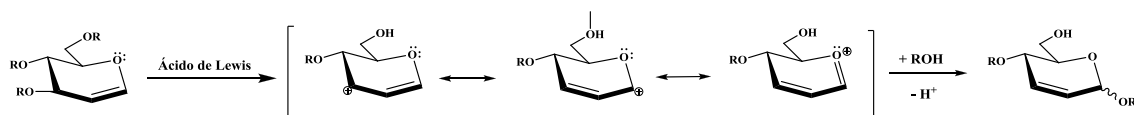
### 1.4.2. Glicais

Os açúcares desoxigenados apresentam na sua estrutura ausência do átomo de oxigénio ligado a um ou mais átomos de carbono. No caso particular dos glicais, estes são usualmente sintetizados através de redução de brometo de glicosilo mediada por zinco, a qual ocorre com eliminação do grupo hidróxilo protegido que se encontra na posição 2. Este tipo de reacção, por norma, apresenta elevados rendimentos e os próprios glicais são intermediários sintéticos extremamente úteis, em particular na síntese de di- e oligossacáridos.<sup>[1]</sup>



**Figura 1.8.** Estruturas dos 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicais e (30) 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glicais (31).

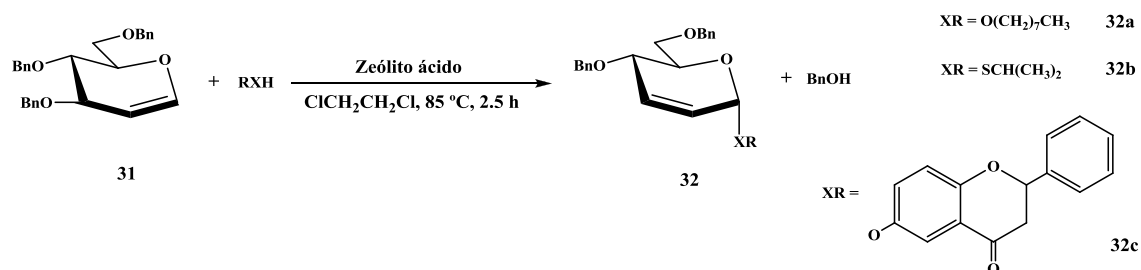
Os glicais têm demonstrado o seu uso como dadores de glicosilo, particularmente na síntese de 2-desoxiglicósidos<sup>[48]</sup> sendo que estes também podem ser convertidos em derivados glicosídicos 2,3-insaturados através do rearranjo de Ferrier.<sup>[49]</sup> Esta transformação envolve a migração da dupla ligação do glicais para as posições 2 e 3 com perda de um grupo acilóxi ou alquilóxi na posição 3, através de catálise com ácidos de Lewis, formando-se o ião oxicarbénio intermediário, em equilíbrio com o ião oxónio, que irá reagir com, por exemplo, *O*-, *C*-, *N*- e *S*-nucleófilos por forma a dar origem aos correspondentes derivados glicosilados 2,3-insaturados.



**Esquema 1.6.** Mecanismo do rearranjo de Ferrier.



A utilização de glicais foi já explorada pelo nosso grupo de investigação, tentando perceber-se o potencial dos zeólitos, nomeadamente dos zeólitos HY, HBEA e HZSM-5, como promotores de rearranjo de Ferrier. O objectivo foi atingido com sucesso, dado que foi possível obter, apenas e só, o anómero  $\alpha$  do derivado glicosídico 2,3-insaturado, com rendimento baixo a moderado, apresentando o zeólito HY os melhores resultados. [27,50]



**Esquema 1.7.** Síntese de *O*- e *S*-glicósidos 2,3-insaturados catalisada por zeólitos ácidos.

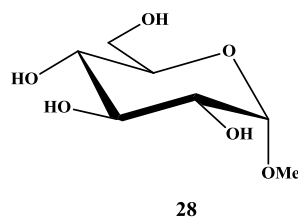
A partir deste trabalho, concluiu-se que a hidrofília do zeólito, assim como a concentração de ácidos de Brønsted, são de elevada importância no que diz respeito ao rendimento da reacção. Esta nova metodologia para a síntese de derivados glicosídicos 2,3-insaturados envolve a perda do grupo benzilo da posição 3 do açúcar, promovida por zeólitos, o que expande o uso sintético do rearranjo de Ferrier a glicais protegidos por grupos benzilo.

Dados os exemplos de reacções de glicosilação já estudadas, torna-se evidente que o desenvolvimento de novas metodologias, quer mais simples quer estereoselectivas, para a síntese de compostos glicosilados se revela de elevada importância.

## 1.5. Plano de Síntese

### 1.5.1. Precursores de Glicósidos

O material de partida escolhido como precursor de glicósidos foi o  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**28**). A via de síntese escolhida envolve três passos reaccionais, que consistem na protecção dos vários grupos hidroxilo, na desmetilação anomérica do dador de glicosilo obtido e na consequente reacção de glicosilação.

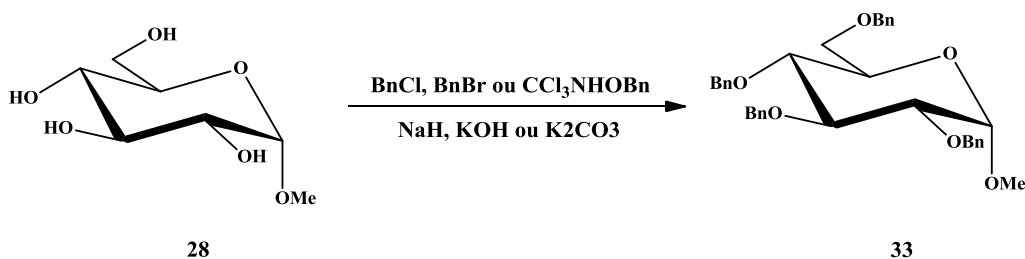


**Figura 1.9.** Estrutura do glicopiranosídeo de metilo escolhido como material de partida.

### 1.5.1.1. Grupos Protectores

A reactividade dos grupos hidroxilo nos açúcares pode condicionar algumas sínteses, principalmente quando o objectivo é promover uma reacção regiosselectiva, tornando imperativa a utilização de grupos protectores para tornar exequíveis essas reacções. A protecção dos grupos hidroxilo do precursor glicosídico constitui o primeiro passo reaccional para o surgimento de um dador de glicosilo estável, sem formação de uma mistura complexa de isómeros. Desta forma, os grupos protectores devem obedecer a um determinado número de critérios, tais como a sua facilidade de aplicação, serem estáveis nas reacções posteriores, sendo a sua remoção realizada apenas nas condições apropriadas. <sup>[1]</sup>

Caso o objectivo seja promover uma reacção no centro anomérico, poder-se-á recorrer à protecção de todos os grupos hidroxilo, classificando-se o grupo benzilo como um dos grupos protectores mais empregue pois permite uma total protecção do açúcar livre através da formação de éteres benzílicos nos diferentes grupos hidroxilo presentes. Este grupo protector permite uma elevada estabilidade do precursor, sendo estável em condições fortemente básicas e ácidas. Existem vários métodos na literatura para a síntese do composto protegido, que é efectuada segundo a síntese de Wiliamson, incluindo a utilização de cloreto de benzilo (BnCl), <sup>[51]</sup> brometo de benzilo (BnBr) <sup>[52, 53]</sup> ou tricloroacetimidato de benzilo <sup>[54]</sup> como agentes alquilantes, e hidreto de sódio (NaH), <sup>[51,53]</sup> hidróxido de potássio (KOH) <sup>[52]</sup> ou carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) <sup>[52,53]</sup> como bases e a reacção na presença e na ausência de solvente <sup>[53]</sup>.

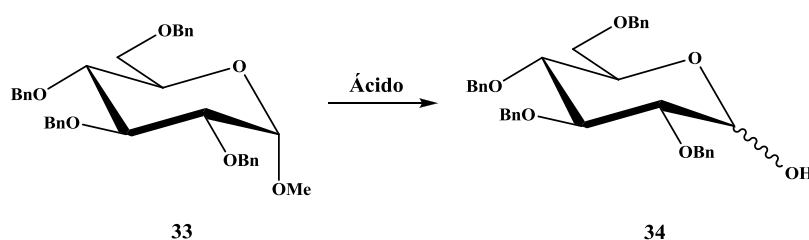


**Esquema 1.8.** Esquema reaccional da reacção de protecção com formação de éteres benzílicos.

O método utilizado neste trabalho foi adaptado do procedimento descrito por Taylor *et al.* <sup>[53]</sup> dado que o agente alquilante utilizado é estável e de baixo custo.

### 1.5.1.2. Desmetilação anomérica

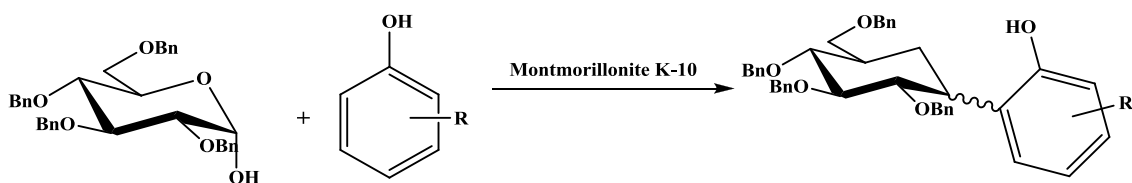
Um dos passos cruciais em síntese orgânica envolve a substituição selectiva de grupos funcionais. Neste contexto, as alterações realizadas no centro anomérico são de particular importância dado que o grupo metóxido (-OMe) presente actua como um grupo protector efectivo estável sob condições básicas.<sup>[55]</sup> Usualmente a desprotecção do grupo -OMe anomérico ocorre com recurso a ácidos próticos ou de Lewis, pelo que neste caso em concreto foram testados dois métodos de desprotecção, o primeiro com ácido clorídrico (HCl) e ácido acético (AcOH) e o segundo com ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e AcOH.



**Esquema 1.9.** Esquema reaccional de formação do composto **34**.

### 1.5.1.3. Reacção de glicosilação

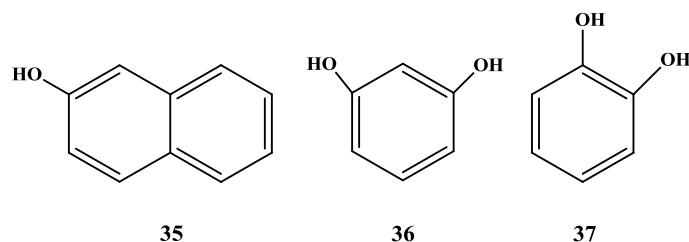
A metodologia para a formação da ligação glicosídica encontra-se descrita por Toshima *et al.*, <sup>[44]</sup> e utiliza a catálise heterogénea mediada pela argila ácida montmorillonite K-10 com vista à formação de derivados C-glicosilados.



**Esquema 1.10.** Esquema reaccional geral da glicosilação fenólica catalisada por montmorillonite K-10.

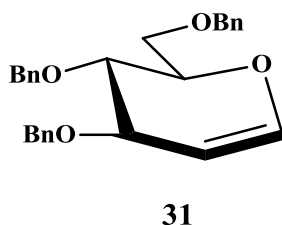
### 1.5.2. Desoxiglicósidos

Na síntese dos derivados desoxigenados, foram escolhidos como aceitadores de glicosilo derivados fenólicos, nomeadamente as agliconas 2-naftol (**35**), resorcinol (**36**) e catecol (**37**).



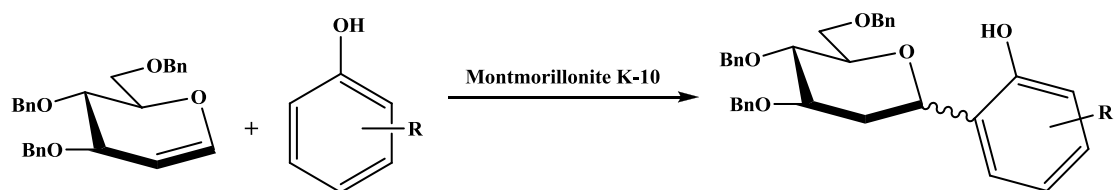
**Figura 1.11.** Compostos fenólicos utilizados como aceitadores de glicosilo.

Dada a investigação da síntese de glicósidos realizada por Rauter *et al.* <sup>[27,50]</sup> em reacções de *O*- e *S*-glicosilação, foi escolhido como dador de glicosilo o glicol pertencente à série D designado 1,5-anidro-3,4,6-tri-*O*-benzil-2-desoxi-D-*arabino*-hex-1-enitol (nome comercial: 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glucal) (**31**). Por forma a reduzir os custos de produção e evitar reacções secundárias, foi utilizado o glicol disponível comercialmente.



**Figura 1.10.** Glicol escolhido para investigar a formação de 2-desoxiglicósidos.

A metodologia aplicada para a reacção de glicosilação foi também a descrita por Toshima *et al.*<sup>[44]</sup>



**Esquema 1.12.** Esquema reaccional geral da glicosilação fenólica de glicais catalisada por montmorillonite K-10



## Capítulo 2 | **Apresentação e discussão de resultados**

---





## 2. Apresentação e Discussão dos Resultados

O trabalho de investigação aqui apresentado teve dois objectivos distintos:

- A glicosilação fenólica de açúcares desprotegidos de forma a comprovar a formação de derivados glicosídicos com recurso a uma metodologia simples, regio- e estereosselectiva e igualmente ecológica.
- O desenvolvimento de uma metodologia simples e amiga do ambiente que permita glicosilações selectivas de fenóis, em particular de derivados glicosilados cuja glícona se encontra desoxigenada na posição 2.

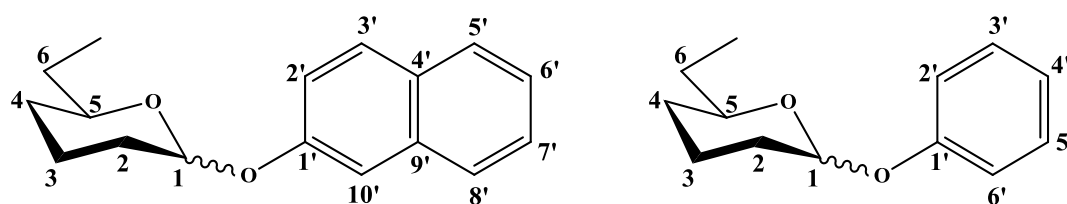
Inicialmente foram testadas diversas reacções de glicosilação através de catálise heterogénea, tendo sido escolhida como catalisador/promotor das reacções a argila ácida montmorillonite K-10. Os dadores de glicosilo escolhidos foram açúcares cujos grupos hidroxilo se encontram desprotegidos, com excepção da posição anomérica que pode ou não estar metilada. Contudo, não se verificou a formação de qualquer produto, pelo que se optou por usar como dadores de glicosilo precursores de glicósidos utilizando 2-naftol (**35**) como aceitador de glicosilo. A via de síntese para o dador teve como material de partida o  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**28**), sendo que a estratégia envolve a protecção dos vários grupos hidroxilo do açúcar, seguida de desmetilação anomérica do mesmo. Foi também investigada a glicosilação fenólica com o glicál 1,5-anidro-3,4,6-tri-*O*-benzil-2-desoxi-D-*arabino*-hex-1-enitol (nome comercial: 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glucal) (**31**) com vários compostos fenólicos como aceitadores de glicosilo, nomeadamente 2-naftol (**35**), resorcinol (**36**) e catecol (**37**).

Neste capítulo será discutida a metodologia usada, assim como a optimização dos resultados obtidos, tendo a estrutura dos compostos descritos sido confirmada através dos espectros de  $^1\text{H}$  RMN e de  $^{13}\text{C}$  RMN, recorrendo, sempre que necessário, a espectros bidimensionais ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, NOESY, HMQC, HMBC).

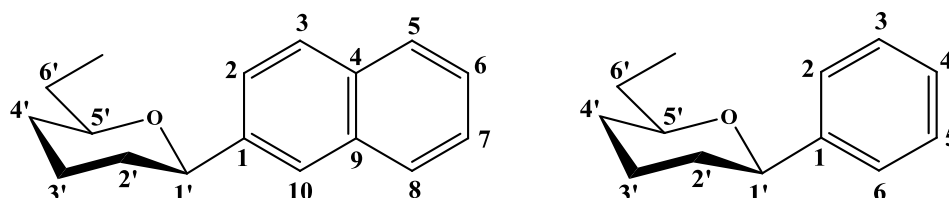
### 2.1. Glicosilação fenólica

De forma a facilitar a atribuição dos sinais dos vários espectros aos diversos prótons e carbonos existentes em cada composto foi necessária a sua numeração. Assim, na figura seguinte encontra-se a numeração utilizada.

(i)



(ii)



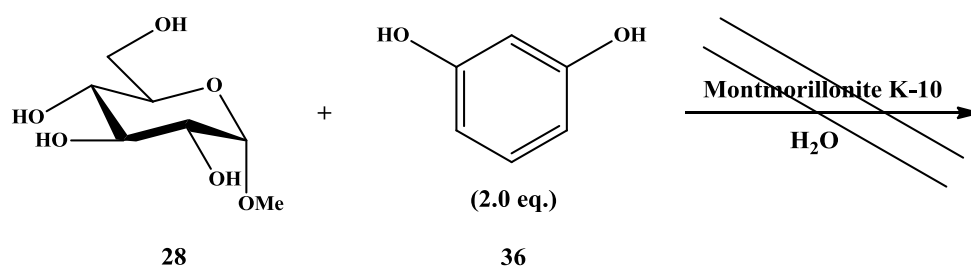
**Figura 2.1.** Numeração dos diversos prótons e carbonos de (i) *O*-glicósidos e (ii) glicosilfenóis.

### 2.1.1. Glicósidos Desprotegidos

Na fase inicial deste trabalho foi investigada a síntese de glicósidos de arilo promovida pela argila ácida montmorillonite K-10, adaptando o procedimento desenvolvido por Toshima *et al.* <sup>[44]</sup> em reacções de *C*-glicosilação de açúcares desprotegidos. Foram utilizados diversos dadores de glicosilo, tendo sido escolhidos como aceitadores de glicosilo o resorcinol (**36**) e o 2-naftol (**35**).

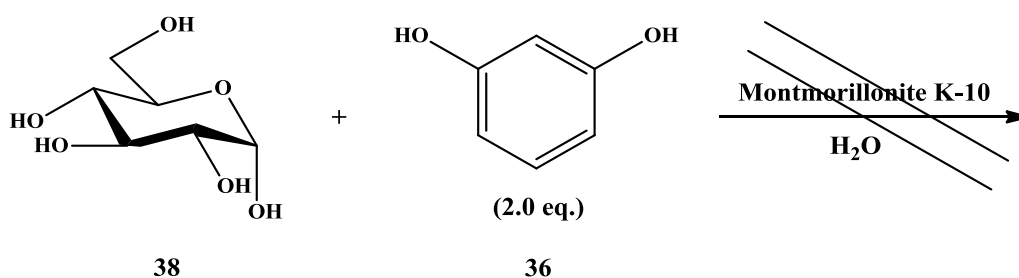
#### 2.1.1.1. Glicosilação do resorcinol

Partindo do dador de glicosilo  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**28**), foi utilizado como aceitador o composto fenólico resorcinol (**36**) e como promotor da reacção a argila montmorillonite K-10, aquecendo-se a reacção à temperatura de 50 °C. A progressão da reacção foi seguida por *TLC* e, dado que ao fim de 4 horas não se verificou qualquer evolução da mesma, a temperatura reaccional foi aumentada para 80 °C. Após 24 horas verificou-se que não ocorreu qualquer formação de produto pelo que se procedeu à paragem da reacção.



**Esquema 2.1.** Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto **28**.

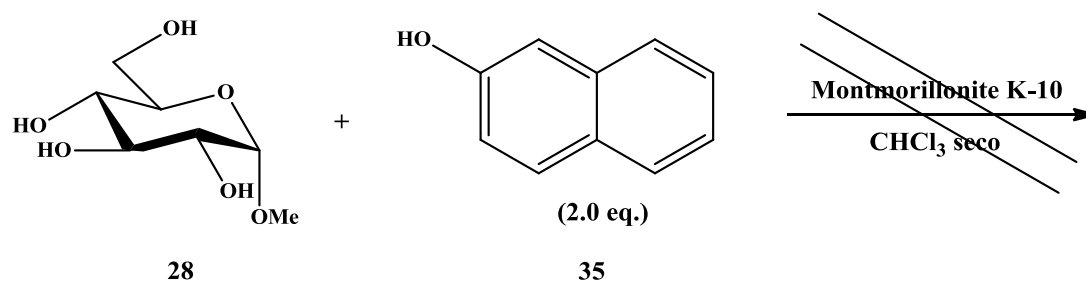
Por forma a perceber se o facto da posição anomérica do açúcar se encontrar metilada teria impacto significativo no sucesso da reacção, foi escolhido outro dador de glicosilo, nomeadamente a D-glucose (**38**), tendo sido adoptada a metodologia descrita anteriormente. Após o decorrer da reacção durante 4 horas, dado que não se observou a progressão da mesma, a temperatura da mistura reaccional foi aumentada para 80 °C. Ao fim de 24 horas, e sem formação de qualquer tipo de produto confirmada por *TLC*, a reacção foi dada como terminada.



**Esquema 2.2.** Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto **38**.

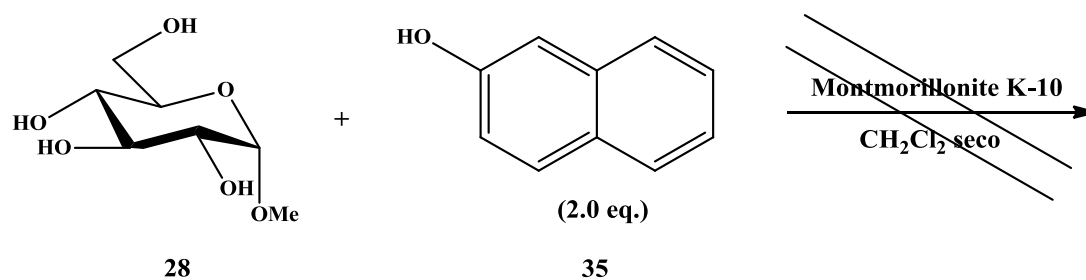
### 2.1.1.2. Glicosilação de 2-naftol

A reacção foi realizada tendo  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**28**) como dador de glicosilo e 2-naftol (**35**) como aceitador de glicosilo, sendo novamente usada a montmorillonite K-10 como promotor reaccional. O solvente escolhido permite a dissolução do nucleófilo, o que não acontece com o açúcar, contudo esta escolha foi baseada na metodologia efectuada por Toshima *et al.* <sup>[44]</sup> A mistura reaccional foi colocada sob atmosfera de azoto e aquecida à temperatura de 50 °C. O decorrer da reacção foi seguido por *TLC* e ao fim de 4 horas, uma vez que não se verificou evolução da reacção, a temperatura foi aumentada para 80 °C. Após 24 horas, sem que tenha ocorrido a formação de produtos reaccionais, deu-se como terminada a reacção.



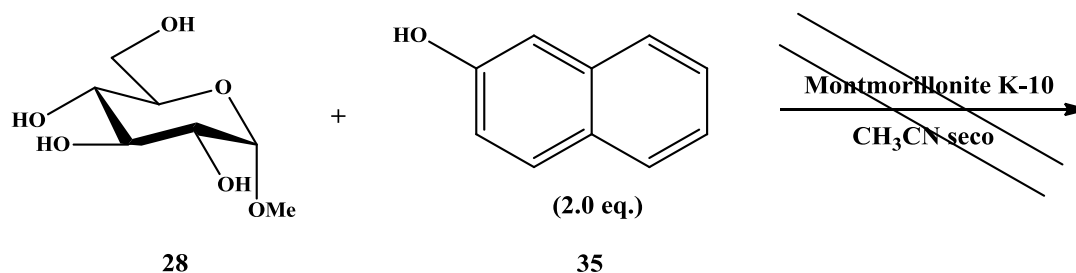
**Esquema 2.3.** Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto **28**.

De forma a testar se o solvente seria um parâmetro chave para o êxito desta reacção de glicosilação, foi estudada a mesma reacção acima descrita, pela mesma metodologia, utilizando um solvente menos tóxico, embora o mesmo não consiga atingir temperaturas tão elevadas. Dado que ao fim de 4 horas de reacção, a mesma não apresentava sinais de evolução, a temperatura reaccional foi aumentada para 80 °C. Após 24 horas, não se verificou a formação de qualquer produto através de *TLC*, pelo que a reacção foi dada como terminada.



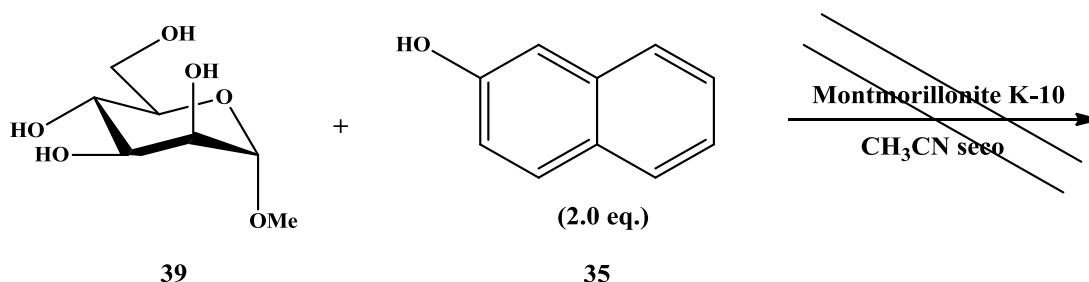
**Esquema 2.4.** Esquema reaccional da glicosilação fenólica do composto **28**.

Numa última tentativa, a reacção descrita anteriormente foi testada, pela mesma metodologia, mas usando um solvente cuja aplicação visasse tanto a dissolução do açúcar como do fenol. Tendo decorrido 4 horas desde o início da reacção, e como não foi verificada por *TLC* qualquer evolução da reacção, a temperatura do meio reaccional foi aumentada para 80 °C. Passadas 24 horas reaccionais, sem que se tenha observado a formação de produtos, deu-se a reacção como terminada.



**Esquema 2.5.** Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto **28**.

Por último, foi estudada a reacção de glicosilação, pela mesma metodologia anteriormente aplicada, com  $\alpha$ -D-manopiranosídeo de metilo (**39**) como dador de glicosilo para que se pudesse perceber se a configuração do açúcar constituiria um factor relevante para o sucesso da reacção. Após 4 horas de reacção, dado que não ocorreu evolução da mesma, a temperatura da mistura reaccional foi aumentada para 80 °C. Ao fim de 24 horas, como não foi verificada por *TLC* a formação de produtos reaccionais, a reacção foi dada como terminada.



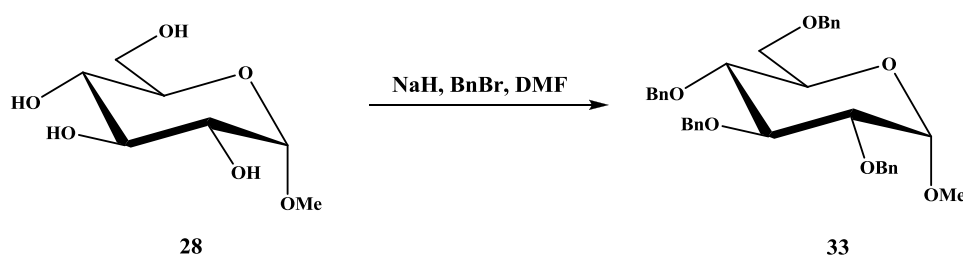
**Esquema 2.6.** Esquema reaccional da glicosilação fenólica com o composto **39**.

Tendo em conta os resultados obtidos, e dado que a metodologia pretendida pressupõe a utilização de montmorillonite K-10 como catalisador/promotor das reacções glicosídicas, foi elaborada uma nova estratégia utilizando como dador de glicosilo o  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**28**).

## 2.1.2. Dadores de glicosilo protegidos

### 2.1.2.1. Protecção com o éter benzílico

Dado que com dadores de glicosilo desprotegidos não foi possível a ocorrência de qualquer reacção de glicosilação, optou-se por realizar uma protecção de todos os grupos hidroxilo existentes no material de partida escolhido para esta via de síntese. Como mencionado no ponto anterior, foi utilizado como composto de partida o derivado metilado na posição anomérica (**28**) devido à sua estabilidade, fácil manuseamento e baixo custo. O composto (**33**) foi sintetizado utilizando NaH e BnBr em dimetilformamida (DMF), decorrendo a reacção durante 24 h, à temperatura ambiente. Após destruição do NaH remanescente com metanol (MeOH) e remoção do DMF, o composto foi isolado por coluna cromatográfica (CC) (Hex/AcOEt 10:1) com um rendimento de 62 %, semelhante ao da literatura.<sup>[53]</sup>



**Esquema 2.7.** Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**33**).

O composto apresenta-se sob a forma de um óleo incolor e a sua pureza foi confirmada por *TLC* e RMN. Na tabela **2.1** é possível observar os desvíos químicos correspondentes aos prótons e átomos de carbono, cuja atribuição foi efectuada por experiências bidimensionais, nomeadamente COSY, HMQC E HMBC.

**Tabela 2.1.** Dados dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN do composto **33**.

Desvio Químico $\delta$ (ppm)			
$^1\text{H}$ -RMN		$^{13}\text{C}$ -RMN	
<b>H-1</b>	4.68-4.56 (m)	<b>C-1</b>	98.28
<b>H-2</b>	3.55 (dd, $J_{1,2}=3.6$ Hz, $J_{2,3}=10$ Hz)	<b>C-2</b>	79.73
<b>H-3</b>	3.98 (t, $J_{3,4}=10$ Hz)	<b>C-3</b>	82.07
<b>H-4</b>	3.65-3.59 (m)	<b>C-4</b>	77.55
<b>H-5</b>	3.76-3.67 (m)	<b>C-5</b>	69.96
<b>H-6a</b>	3.76-3.67 (m)	<b>C-6</b>	68.35
<b>H-6b</b>	3.65-3.59 (m)	<b>OMe</b>	55.12
<b>OMe</b>	3.36 (s)	<b><u>C</u>H<sub>2</sub>Ph</b>	75.71, 74.98, 73.41, 73.34
<b><u>C</u>H<sub>2</sub>Ph</b>	4.97 A(AB), $J_{A,B}=11.04$ Hz 4.84-4.76 (m) 4.68-4.56 (m) 4.48-4.43 (m)	<b>C<sub>q</sub>-Ph</b>	138.71, 138.12, 138.08, 137.82
<b>H-Ph</b>	7.37-7.09 (m)	<b>C-Ph</b>	128.39, 128.34, 128.30, 128.09, 127.92, 127.86, 127.80, 127.63, 127.61, 127.54

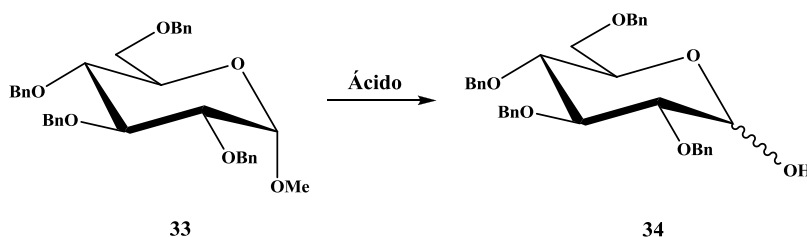
Através do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN é possível observar o sinal referente ao grupo metilo da posição anomérica a  $\delta$  3.36 e os sinais referentes aos prótons aromáticos dos 4 grupos benzilo num multiplete entre  $\delta$  7.37-7.09, integrando 20 prótons. O sinal de H-1 encontra-se num multiplete entre 4.68-4.56, contudo dado que se partiu de um anómero  $\alpha$  e a posição anomérica se manteve intacta, o composto obtido trata-se de um anómero  $\alpha$ . Recorrendo ao espectro de COSY foram atribuídos todos os restantes sinais dos prótons (Tabela 2.1) e todos eles se encontram de acordo com os dados da literatura. [53]

Relativamente ao espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN, observa-se o sinal do átomo de carbono do grupo metilo da posição anomérica a  $\delta$  55.12 e os sinais dos grupos fenilo e do metilo

dos grupos benzilo ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) (Tabela 2.1) tendo correlação com os respectivos prótons no espectro HMQC. Os restantes sinais dos átomos de carbono foram identificados através dos espectros de HMQC e HMBC.

### 2.1.2.2. Desmetilação anomérica

Foram testados dois métodos para a síntese do composto (**34**), o primeiro com HCl e AcOH e o segundo com  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e AcOH.



Esquema 2.8. Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopiranosose (**34**).

#### 2.1.2.2.1. Desmetilação com HCl e AcOH

A reacção do composto (**33**) com HCl 6 M e AcOH a 90 °C durante 1 h, seguida da adição de hexano e água gelada, deu origem a um sólido branco de acordo com o descrito na literatura.<sup>[56]</sup> Contudo, foi possível verificar a presença vestigial de um outro composto mais polar, através de *TLC*, que pode ser resultante da desbenzilação ácida da posição primária, tal como descrito para outras reacções de compostos perbenzilados em meio fortemente ácido.<sup>[51]</sup> O composto (**34**) foi isolado, após remoção de todo o ácido acético, com recurso a CC (Hex/AcOEt 6:1), com um rendimento de 36.15 %.



### 2.1.2.2.2. Desmetilação com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e AcOH

Através de hidrólise do grupo metilo da posição anomérica, utilizando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M e AcOH, foi possível obter o composto (**34**), sendo que a reacção foi aquecida à temperatura de 90-95 °C durante 24 h. Após adição de água gelada, a agitação foi continuada durante 30 min. O sólido branco obtido foi recristalizado com acetato de etilo (AcOEt) quente, filtrado e lavado com hexano, sendo posteriormente seco em alto vácuo. <sup>[57]</sup> Por último, o resíduo foi purificado por CC (Hex/AcOEt 10:1), tendo um rendimento de 71%. A sua estrutura foi confirmada através de RMN e a sua atribuição encontra-se na tabela 2.2.

**Tabela 2.2.** Dados dos espectros de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN do composto 34.

Desvio Químico δ (ppm)			
<sup>1</sup> H-RMN		<sup>13</sup> C-RMN	
<b>H-1<sub>α</sub></b>	5.22 (bd, <i>J</i> <sub>1α,2α</sub> = <i>J</i> <sub>1α,OH</sub> =2.98 Hz)	<b>C-1<sub>α</sub></b>	91.23
<b>H-1<sub>β</sub></b>	5.01-4.39 (m)	<b>C-1<sub>β</sub></b>	97.44
<b>H-2<sub>α</sub></b>	3.73-3.49 (m)	<b>C-2<sub>α</sub></b>	79.92
<b>H-2<sub>β</sub></b>	3.45-3.35 (m)	<b>C-2<sub>β</sub></b>	83.07
<b>H-3<sub>α</sub></b>	4.12-3.92 (m)	<b>C-3<sub>α</sub></b>	81.07
<b>H-3<sub>β</sub></b>	3.73-3.49 (m)	<b>C-3<sub>β</sub></b>	84.54
<b>H-4<sub>α,β</sub></b>	3.73-3.49 (m)	<b>C-4<sub>α</sub></b>	77.69
		<b>C-4<sub>β</sub></b>	77.78
<b>H-5<sub>α</sub></b>	4.12-3.92 (m)	<b>C-5<sub>α</sub></b>	70.17
<b>H-5<sub>β</sub></b>	3.73-3.49 (m)	<b>C-5<sub>β</sub></b>	70.17
<b>H-6a,b<sub>α,β</sub></b>	3.73-3.49 (m)	<b>C-6<sub>α</sub></b>	66.57
		<b>C-6<sub>β</sub></b>	68.86
<b>OH<sub>α,β</sub></b>	3.45-3.35 (m)	<b><u>CH</u><sub>2</sub>Ph<sub>α,β</sub></b>	75.71, 75.67, 75.00, 74.72, 74.57, 73.46, 73.44, 73.19

<b>CH<sub>2</sub>Ph</b>	5.01-4.39 (m)	<b>C-Ph<sub>α,β</sub></b>	128.48, 128.39, 128.37, 128.14, 128.04, 127.97, 127.93, 127.86, 127.79, 127.75, 127.71, 127.69, 127.62
<b>H-Ph</b>	7.50-7.06 (m)	<b>C<sub>q,α</sub>-Ph</b>	138.63, 138.12, 137.83, 137.75
		<b>C<sub>q,β</sub>-Ph</b>	138.47, 138.31, 137.89, 137.67

A análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN permitiu constatar que se tratava de uma mistura de anómeros na proporção α/β=2:1. O sinal de H-1α surge a δ 5.22 na forma de singuleto largo com um  $J_{1\alpha,2\alpha}=J_{1\alpha,\text{OH}}=2.98$  Hz e o sinal de H-1β surge integrado no multipeto a δ 5.01-4.39. No espectro de HMQC, é possível observar os sinais de C-1α e C-1β que surgem a δ 91.23 e 97.44, respectivamente. Desta forma chega-se à conclusão de que estes sinais são referentes aos átomos de carbono anoméricos pois os sinais desses carbonos em *O*-glicósidos surgem nesta gama de valores (átomos de carbono acetálicos). Inserido no multipeto a δ 3.45-3.35, surgem os sinais referentes aos protões dos grupos OH anoméricos, sendo a sua correlação com os protões H-1α e H-1β, respectivamente, confirmada pelo espectro de COSY. O desvio químico de C-2α e C-2β, cujos protões correspondentes apresentam sinais integrados nos multipetos a δ 3.73-3.49 e δ 3.45-3.35, foi atribuído recorrendo aos espectros de HMQC e HMBC, bem como as restantes atribuições.

### 2.1.2.3. Glicosilação do 2-naftol

Para a glicosilação fenólica do dador de glicosilo **34** com o aceitador de glicosilo **35**, foram realizados dois métodos. O primeiro baseou-se na dissolução do composto **34** em CHCl<sub>3</sub> seco, sendo adicionados posteriormente o aceitador **35** e o promotor reaccional, montmorillonite K-10. A mistura reaccional foi submetida a aquecimento à temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, tendo a evolução da reacção sido verificada por *TLC*, e a mesma foi dada como terminada ao fim de 18 h. De seguida, realizou-se uma filtração com secagem dos produtos obtidos, sendo a purificação dos compostos efectuada por CC usando como eluente Hex/AcOEt (20:1) e Éter P./Acetona (25:1).

Esta metodologia permitiu verificar que de facto ocorre a formação de produtos reaccionais, contudo os mesmos não foram possíveis de isolar dado o excesso de aceitador de glicosilo aplicado, uma vez que este foi o primeiro composto a ser isolado, tendo este facto sido confirmado com recurso a *TLC*, contaminando todos os compostos seguintes passíveis de purificação.

Pela conclusão retirada no parágrafo anterior, decidiu-se reduzir o número de equivalentes de aceitador, por forma a verificar se o isolamento dos compostos seria exequível. Utilizou-se a mesma metodologia, recorrendo a CC (Éter P./Acetona 30:1) para realizar a purificação dos compostos formados. Infelizmente, a redução do número de equivalentes do aceitador de glicosilo não surtiu o efeito desejado, pois o mesmo continuou a ser o primeiro composto isolado, o que não permitiu o isolamento de qualquer um dos compostos formados.

### 2.1.3. Desoxiglicósidos

#### 2.1.3.1. Glicosilação do 2-naftol

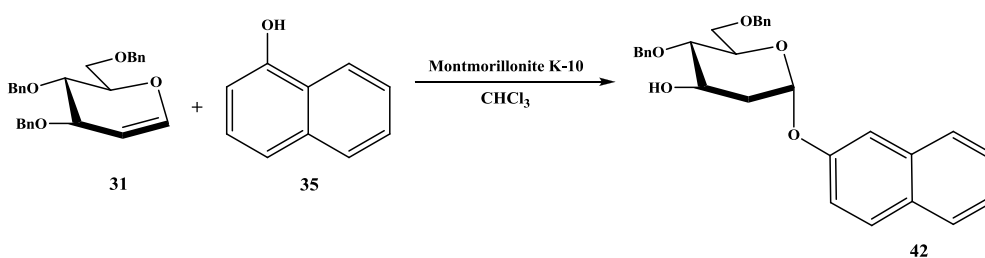
Por forma a efectuar a glicosilação fenólica entre o dador de glicosilo **31** e o aceitador de glicosilo **35**, foram testados vários métodos para, não só verificar a ocorrência de reacção, mas também para otimizar as condições da mesma. Assim, o composto **31** foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  seco, sendo adicionado à mistura reaccional o aceitador **35** e o promotor da reacção, montmorillonite K-10. A reacção foi aquecida à temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, e a progressão da reacção seguida por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1), sendo que após 4 h a mesma mostrava consumo total do composto de partida. A solução foi filtrada, evaporada e a purificação foi realizada com recurso a CC e com utilização de vários sistemas de eluentes, nomeadamente Éter P./AcOEt (15:1) e Éter P./Acetona (25:1).

A partir deste método, foi possível concluir que existe a formação da ligação glicosídica entre o dador e o aceitador de glicosilo testados, contudo, não foi possível o isolamento dos compostos formados, uma vez que o excesso de aceitador utilizado não permitiu a devida separação dos compostos, verificando-se por *TLC* que, inesperadamente, este é o primeiro composto a ser isolado, contaminando todos os compostos que de seguida pudessem ser purificados.

Tendo em conta que a glicosilação fenólica acima descrita se verificou eficaz, procedeu-se à mudança de solvente, mais concretamente DCM, utilizando as mesmas condições reaccionais descritas anteriormente, de forma a verificar se este solvente, de menor toxicidade e menor ponto de ebulição que o clorofórmio seria eficaz para a reacção. A purificação dos compostos foi feita por CC utilizando sistemas de eluentes com gradiente, especificamente Hex/AcOEt e Tol/AcOEt. Novamente, pôde observar-se a formação de compostos glicosídicos mas a purificação dos mesmos não foi possível, dada a saída em primeiro lugar, confirmada por *TLC*, do excesso de aceitador de glicosilo usado. Até este ponto, não foi ainda utilizado um sistema de eluente, com ou sem gradiente, que possibilitasse a correcta purificação dos compostos formados.

O passo seguinte na investigação desta reacção de glicosilação passou por aumentar a quantidade de dador de glicosilo utilizada e, de igual modo, alterar um dos factores reaccionais, mais concretamente diminuir o número de equivalentes de aceitador de glicosilo aplicado. Desta forma o composto **31** foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$ , tendo sido adicionado o aceitador de glicosilo **35** e o catalisador da reacção anteriormente utilizado. A mistura reaccional foi submetida a uma temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, tendo a evolução da mesma sido seguida através de *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) até se verificar o consumo total do material de partida, o que ocorreu ao fim de 4 h de reacção. A purificação do mesmo foi realizada através de CC, sendo que foram adicionadas algumas gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$  à fase estacionária da coluna, com o objectivo de diminuir a sua acidez e tentar controlar a eficiencia da separação. Foram ainda utilizados gradientes de eluente tais como Éter P./AcOEt, Hex/AcOEt e CyHex/AcOEt.

Através deste método foi possível isolar o composto **42**, que se apresenta sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 10 %. A sua purificação ocorreu com uso do gradiente de eluente Éter P./AcOEt (20:1) e a sua elucidação estrutural foi confirmada por RMN.



**Esquema 2.10.** Esquema reaccional para a reacção de glicosilação do dador **31** com o aceitador **35**.

A caracterização deste composto teve por base a análise dos espectros  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY, HMQC, HMBC e NOESY, todos eles imprescindíveis na atribuição dos sinais dos prótons e carbonos deste composto.

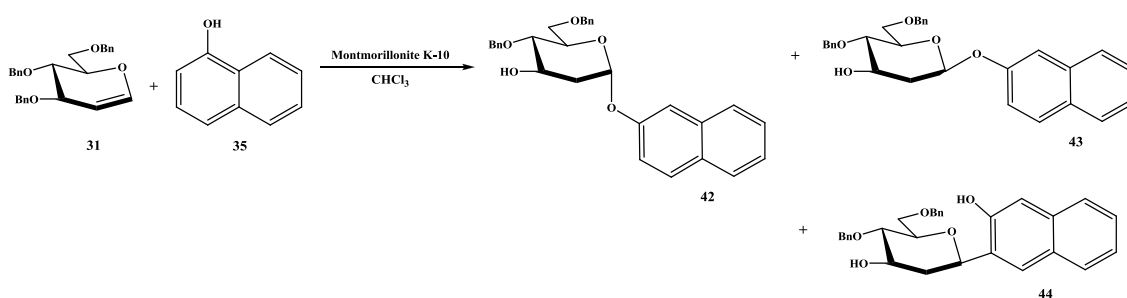
Através do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, foi possível atribuir o sinal do próton H-1, que surge na forma de singuleto largo a  $\delta$  5.88 e apresenta correlação, verificada através do espectro de HMQC, com o carbono C-1 a  $\delta$  92.51, o que confirma a existência de um *O*-glicósido. Com o auxílio do espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, foi possível identificar os prótons H-2a e H-2e, que surgem a  $\delta$  1.83 e 2.66, respectivamente, o que é indicativo de que o composto se encontra desoxigenado na posição 2, assim como todos os restantes sinais do açúcar. A análise do espectro de NOESY, permitiu verificar que não existe correlação entre o próton H-1 e os prótons H-3 e H-5 do açúcar, mostrando que este composto se trata de um anómero  $\alpha$ . O sinal de H-3, que surge na forma de singuleto largo e a um desvio químico de valor  $\delta$  3.74, apresenta correlação com C-3, segundo o espectro de HMQC, a  $\delta$  76.7, confirmando-se pelo espectro HMBC que a posição 3 do açúcar se encontra desbenzilada, dado que neste espectro apenas são observáveis dois sinais quaternários a  $\delta$  73.94 e 73.06, que têm correlação com um multipletto a  $\delta$  4.68-4.41, no qual se encontram os prótons metilénicos presentes nos grupos benzilo. A ligação do açúcar ao composto fenólico é constatada através do espectro de HMBC e COSY, dado que se confirma a correlação do próton H-1 com um carbono quaternário a elevado desvio químico ( $\delta$  150.08), correspondente ao carbono C-1'. As restantes atribuições encontram-se na parte experimental, ponto 4.4.3.1.1.

O rendimento obtido pode ser explicado pela elevada dificuldade de isolamento dos compostos, dado que estes apresentam polaridades e factores de retenção ( $R_f$ ) muito próximos. Outro factor de potencial justificação, é o facto de alguma quantidade de

composto formado ficar retido nas cavidades presentes na estrutura do promotor da reacção, sendo a acidez do mesmo a provável causa de hidrólise da posição 3 do açúcar, o que diminui a sua eficiência catalítica.

Para além do composto identificado e isolado, observa-se por *TLC* a formação de outros compostos de possível interesse, pelo que foi realizada uma nova reacção, alterando-se a quantidade de dador de glicosilo mas mantendo-se o número de equivalentes de aceitador usado e a quantidade de promotor aplicada. A reacção foi efectuada nas mesmas condições anteriormente descritas, existindo total consumo do composto de partida, pelo que o isolamento dos compostos formados foi feito através de CC, mais uma vez sendo aplicada Et<sub>3</sub>N nas fase estacionária, e fazendo uso de sistemas de eluentes com um gradiente de Éter P./AcOEt e CyHex/AcOEt.

Este método permitiu o isolamento dos compostos **42** (isolado na reacção anterior), **43** e **44**, todos eles com a aparência de um óleo amarelo e com rendimentos de 8 %, 13 % e 15 %, respectivamente. A purificação dos mesmos foi realizada utilizando um gradiente de eluente Éter P./AcOEt (30:1) para os compostos **42** e **43**, sendo que o composto **44** foi purificado com uso do gradiente de eluente Éter P./AcOEt (20:1). As estruturas dos compostos foram confirmadas através de experiências de RMN.



**Esquema 2.11.** Esquema reaccional para a reacção de glicosilação do dador **31** com o aceitador **35**.

Relativamente ao composto **43**, a partir do espectro de <sup>1</sup>H-RMN observa-se o sinal do protão anomérico (H-1) a um desvio químico de δ 5.62, sendo que este aparece como um singuleto largo que possui uma correlação com o carbono C-1 a δ 91.74, confirmada pelo espectro de HMQC, o que valida a estrutura deste composto como sendo um *O*-glicósido. Recorrendo ao espectro de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, verifica-se a correlação do protão anomérico com os sinais de dois protões a δ 1.91 e 2.24, respectivamente

H-2a e H-2e, ambos com correlação com o mesmo carbono a  $\delta$  28.33 (C-2), observada pelo espectro de HMQC, o que é indicativo de que este composto está 2-desoxigenado. Os restantes sinais do açúcar foram atribuídos através dos espectros de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HMQC e  $^{13}\text{C}$ -RMN. Utilizando o espectro de NOESY, foi possível confirmar que existe correlação do sinal do próton H-1 com os sinais dos prótons H-3 e H-5, pelo que é possível afirmar que estas atribuições correspondem ao anómero  $\beta$  do composto isolado. No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN apenas são observáveis os sinais de dois carbonos  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  que, confirmados pelo espectro de HMBC, têm correlação com os sinais dos prótons H-4 e H-6a e H-6b, que se encontram integrados em multipletos ( $\delta$  4.13-3.93,  $\delta$  3.68-3.59 e  $\delta$  3.54-3.47, respectivamente) confirmando a benzilação dos grupos OH-4 e OH-6. Este facto indica que o próton H-3, que está integrado num multipletos com desvio químico a  $\delta$  4.13-3.93 e correlacionado com o sinal do carbono C-3 a  $\delta$  75.9, não se encontra benzilado. A ligação glicosídica é confirmada pelo espectro de HMBC e  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, sendo possível verificar a correlação do próton H-1 com um carbono quaternário a  $\delta$  152.19, que corresponde ao carbono C-1' dado que se encontra a um elevado desvio químico.

No que diz respeito ao composto **44**, o mesmo apresenta o sinal de H-1' a  $\delta$  5.53 com correlação com um sinal a  $\delta$  61.73, correspondente ao carbono C-1'. Estes desvios químicos foram confirmados pelos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, pelo que se pode afirmar que este composto se trata de um derivado C-glicosilado. Através do espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, é possível verificar que existe correspondência entre o sinal do próton H-1' e dois sinais a  $\delta$  2.12 e  $\delta$  2.32, sendo confirmado que este composto também se trata de um derivado desoxigenado na posição 2, dado que estes sinais correspondem aos sinais dos prótons H-2'a e H-2'e, respectivamente. Tendo em conta o espectro de NOESY, é possível concluir que este composto se trata de um anómero  $\beta$  pois o próton H-1' apresenta correlação com os sinais dos prótons H-3' e H-5', a  $\delta$  4.89 e 3.50, respectivamente. Também neste caso o próton H-3', cujo carbono apresenta um sinal a 68.7 (C-3) e que surge como um singuleto largo, não possui correlação com o carbono do grupo metileno presente nos grupos benzilo, uma vez que, através do espectro de HMBC, se observa que existem apenas dois carbonos quaternários a  $\delta$  73.45 e 71.05, que revelam correlação com os sinais dos prótons H-4' e H-6', a  $\delta$  3.79, 3.69-3.64 e 3.52-3.41, respectivamente, estando ambos os sinais confirmados pelo espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY e pelo espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, dado que o mesmo mostra a correlação

destes três sinais com outros dois sinais a  $\delta$  75.49 e 68.63, correspondentes aos sinais dos carbonos C-4' e C-6'. A ligação ao composto fenólico é confirmada com recurso ao espectro de HMBC, dado verificar-se correlação entre o sinal do protão H-1' e o sinal correspondente ao carbono C-1 ( $\delta$ 153.90).

Os baixos rendimentos obtidos, assim como a hidrólise da posição 3 do açúcar continuam a ser explicadas pelos factos anteriormente explicados. O derivado C-glicosilado descrito poder-se-á ter formado a partir de um dos *O*-glicósidos obtido através de um rearranjo do tipo Fries, um mecanismo bastante frequente que ocorre na formação de derivados C-glicosilados com substituição *orto*. Contudo, a utilização da técnica HPLC-MS pode dar um contributo valioso para a separação e conhecimento do valor da massa molecular destes compostos.

### 2.1.3.2. Glicosilação do resorcinol

Por forma a perceber se seria possível realizar a glicosilação fenólica entre o dador de glicosilo **31** e o aceitador de glicosilo **36**, recorreu-se à primeira metodologia aplicada para a reacção de glicosilação do dador **31** com o aceitador **35**, alterando, neste caso uma das condições reaccionais, nomeadamente o solvente para CH<sub>3</sub>CN. Dado que foi possível confirmar através de *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) a formação de produtos reaccionais, procedeu-se ao seu isolamento utilizando como eluente Éter P./Acetona (25:1).

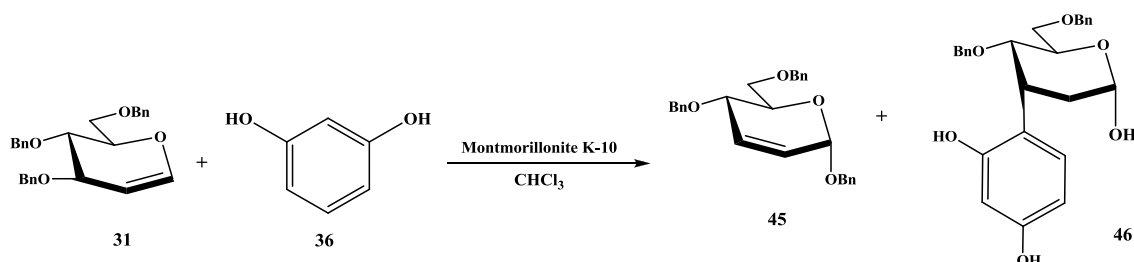
Tal como confirmado anteriormente, também com o composto **36** como aceitador de glicosilo é possível confirmar a ocorrência da ligação glicosídica, contudo, também desta forma não foi possível o isolamento dos compostos formados, dado que é verificado por *TLC* que o primeiro composto a ser isolado se trata do composto fenólico, que irá contaminar todos os outros compostos passíveis de isolamento. Novamente, é possível confirmar que o solvente não é um factor determinante para a ocorrência da reacção de glicosilação.

Desta forma, recorreu-se ao último método testado para a glicosilação fenólica entre o dador **31** e o aceitador **35**, confirmando-se a existência de produtos reaccionais e



procedendo-se à sua purificação por CC, sendo usados os sistemas de eluentes com um gradiente de Hex/AcOEt e Éter P./AcOEt.

Esta metodologia permitiu isolar os compostos **45** e **46**, sob a forma de um óleo amarelo, sendo os respectivos rendimentos de 14 % e 5 %. O composto **45** foi purificado utilizando o sistema de eluente Hex/AcOEt (10:1) e para o composto **46** usou-se o sistema de eluente com gradiente Éter P./AcOEt (15:1). As respectivas estruturas dos compostos foram elucidadas com recurso a experiências de RMN.



**Esquema 2.12.** Esquema reaccional para a reacção de glicosilação do dador **31** com o aceitador **36**.

No que diz respeito ao composto **45**, é possível constatar a presença de um sinal, no espectro  $^1\text{H}$ -RMN, sob a forma de singuleto largo, a  $\delta$  5.13, e o mesmo foi atribuído como sendo o protão H-1. O seu carbono correspondente (C-1) foi atribuído ao sinal que aparece, no espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, a  $\delta$  94.0. Recorrendo ao espectro HMBC, o carbono C-1 apresenta correlação com os sinais  $\delta$  6.08, 5.79, 4.81 e 4.60, sendo que os dois primeiros sinais atribuídos correspondem aos protões H-3 e H-2, respectivamente, tendo os mesmos sido confirmados pelo espectro COSY. Os sinais a  $\delta$  4.81 e 4.60 correspondem aos protões metilénicos do grupo protector benzilo, sendo a sua correlação com o protão H-1 confirmada pelo espectro COSY, o que indica que a posição anomérica se encontra benzilada. O protão H-3 possui um  $J_{3,2}=J_{2,3}=10.7$  Hz, sendo que este protão se encontra correlacionado com o protão H-2, facto este verificado pelo espectro COSY, o que permite concluir que este produto se trata de um composto de Ferrier. De igual forma, através do espectro HMBC, é possível verificar a correlação do carbono C-4 ( $\delta$  70.4) com dois sinais a  $\delta$  4.63 e 4.44 e do carbono C-6 ( $\delta$  68.7) com sinais a  $\delta$  4.66 e 4.51, correspondendo estes quatro sinais aos grupos metilénicos presentes nos grupos benzilo, facto que confirma que as posições 4 e 6 se encontram benziladas.

O composto **46** possui um sinal no espectro  $^1\text{H}$ -RMN sob a forma de singuleto largo a  $\delta$  5.61, que foi atribuído ao próton H-1 do anómero  $\alpha$ . Este sinal, utilizando o espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, apresenta correlação com dois sinais a  $\delta$  2.13 e 1.98 (H-2e e H-2a), cujo sinal de  $^{13}\text{C}$ -RMN surge com o desvio químico  $\delta$  28.9, o que é indicativo de que este se trata de um composto 2-desoxigenado. O carbono C-1 foi atribuído ao sinal a  $\delta$  92.33 através do espectro HMQC. O espectro COSY permitiu ainda atribuir os sinais de H-3, H-4, H-5 e H6a e H-6b, tendo sido facilmente reconhecidos os sinais relativos aos respetivos carbonos por HMQC. É possível observar a correlação do carbono C-2, no espectro HMBC, com o próton H-1 e o próton H-3, cujo desvio químico se encontra a  $\delta$  3.23 e que possui correlação, observada no espectro de HMQC, com um carbono a  $\delta$  31.3 (C-3). Através do espectro de HMBC, é possível observar a correlação entre os carbonos 4 e 6 do açúcar com os prótons metilénicos do grupo protector benzilo, confirmando assim que o açúcar se encontra somente benzilado nestas posições. A ligação carbono-carbono com o resorcinol é proposta com recurso ao espectro HMBC, pela forte correlação entre o carbono C-3 ( $\delta$  31.3) e o próton H-5' ( $\delta$  6.89) assim como com o próton H-3' ( $\delta$  6.60). Este facto confirma que se trata de um derivado C-glicosilado.

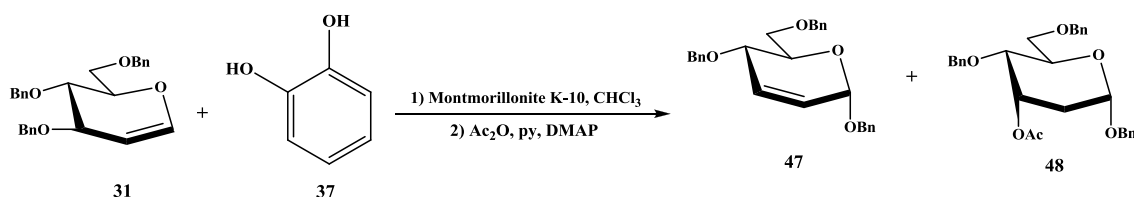
A caracterização completa dos compostos **45** e **46** encontra-se na parte experimental, ponto 4.4.3.2. Os espectros do composto **46** apresentam indicação da presença minoritária de um composto de Ferrier mas a utilização de HPLC-MS permitiria confirmar as estruturas propostas.

### 2.1.3.3. Glicosilação do catecol

A reacção de glicosilação tendo o catecol como aceitador de glicosilo (**37**) seguiu a última metodologia empregue para a glicosilação fenólica usando o aceitador de glicosilo **36**. Após a reacção inicial, foi efectuada uma reacção de acetilação dos dois -OH presentes no composto fenólico, por forma a verificar se assim se conseguiria uma melhor separação dos compostos por CC. À mistura reaccional foi adicionada piridina e anidrido acético, usando-se DMAP como catalisador. Ao fim de 24 h, a reacção deu-se como terminada, tendo a mesma sido verificada por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1), e realizou-se uma extracção com DCM e HCl 2M. A mistura obtida foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada, com posterior evaporação. Mais uma vez, também com este aceitador é

possível observar-se a formação de produtos glicosídicos, sendo a purificação dos mesmo efectuada por CC, com recurso a um gradiente de Hex/AcOEt como eluente.

A partir desta metodologia foi possível isolar os compostos **47** e **48**, sob a forma de óleo amarelo, e com rendimentos de 14 % e 5 % respectivamente. O composto **47** foi isolado utilizando um gradiente de Hex/AcOEt (30:1) e o composto **48** foi purificado com um gradiente de Hex/AcOEt (20:1). As estruturas destes compostos foram confirmadas por RMN.



**Esquema 2.13.** Esquema reaccional para a reacção de glicosilação do dador **31** com o aceitador **37**.

No espectro  $^1\text{H}$ -RMN, é possível atribuir ao composto **47** um sinal, sob a forma de singuleto largo, a  $\delta$  5.13, sendo este atribuído ao protão H-1. Pelo espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, é possível observar correlação entre este sinal e o sinal de um carbono a  $\delta$  93.96, correspondente ao carbono C-1. Através do espectro HMBC, o carbono C-1 possui correlação com dois sinais distintos,  $\delta$  6.09 e 5.80, que são atribuídos aos protões H-3 e H-2, respectivamente, sendo a sua confirmação efectuada pelo espectro COSY. O carbono C-1 apresenta ainda correlação com outros dois sinais incluídos no multiplete 4.83-4.42, que correspondem aos protões metilénicos do grupo benzilo, tendo a sua correlação com o protão H-1 sido confirmada pelo espectro COSY, o que indica que a posição anomérica se encontra benzilada. O protão H-3 possui um  $J_{3,2}=J_{2,3}= 10.21$  Hz, sendo que este protão se encontra correlacionado com o protão H-2, sendo a correlação confirmada pelo espectro COSY, o que permite afirmar que este produto se trata de um composto de Ferrier. A partir do espectro HBMC é possível confirmar a correlação do carbono C-4, que apresenta um sinal a  $\delta$  70.34, e do carbono C-6, com sinal a  $\delta$  68.72, com dois sinais cada um, encontrando-se os mesmos no multiplete 4.83-4.42, no qual se encontram os sinais dos grupos metilénicos presentes nos grupos benzilo, sendo possível afirmar que as posições 4 e 6 se encontram benziladas.

No que diz respeito ao composto **48**, o mesmo apresenta um sinal sob a forma de singuleto largo a  $\delta$  5.00, verificado pelo espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, e que corresponde ao sinal do próton H-1, tendo o mesmo correlação com o carbono C-1 a  $\delta$  95.6, confirmada pelo espectro de HMQC. Recorrendo ao espectro HMBC, observa-se a correlação do sinal H-1 com outros dois sinais que têm um valor de desvio químico  $\delta$  4.77 e 4.43, que correspondem aos sinais dos prótons metilénicos do grupo benzilo, indicando que a posição 1 do açúcar se encontra benzilada. Através do espectro COSY, verifica-se a presença de um sinal a  $\delta$  5.43, tendo o mesmo correlação com outros dois sinais a  $\delta$  2.23 e 1.99, o que é indicativo de que o sinal a desvio maior corresponde ao próton H-3 e os outros dois sinais correspondem, respectivamente, ao próton H-2e e H-2a, revelando que este composto se encontra desoxigenado na posição 2. A partir do espectro de HMBC, verifica-se a correlação entre o sinal do carbono C-3 ( $\delta$  66.54) e um sinal a  $\delta$  2.04, que corresponde ao grupo acetoxi presente no grupo acetato, o que indica que a posição 3 se encontra acetilada. Observa-se igualmente neste espectro a presença de um sinal a  $\delta$  171.1 que também se encontra relacionado com o sinal atribuído ao grupo acetoxi, podendo afirmar-se que este sinal, a um desvio tão elevado, corresponde ao grupo carbonilo do grupo acetato. O próton H-4 e os prótons H-6a e H-6b, inseridos no multiplete a  $\delta$  3.80-3.63, apresentam fortes correlações com sinais que aparecem a  $\delta$  73.7 e 71.2, no espectro HMBC, correspondentes aos carbonos metilénicos do grupo benzilo, pelo que é possível afirmar que ambas as posições se encontram benziladas.

A completa caracterização estrutural dos compostos **47** e **48** encontra-se na parte experimental, ponto 4.4.3.3. Tal como no caso dos compostos **45** e **46**, a utilização de HPLC-MS permitiria confirmar as estruturas propostas.

## Capítulo 3 | Conclusão

---



### 3. Conclusão

Este trabalho de investigação teve como objectivo a glicosilação de diversos fenóis com vários açúcares como dadores de glicosilo, sempre com a utilização de montmorillonite K-10 como catalisador/promotor da reacção. Numa primeira fase deste trabalho foi possível concluir que os dadores de glicosilo totalmente livres não conduziram à formação da ligação glicosídica, tendo sido alteradas as condições reaccionais por forma a otimizar o método, o que não surtiu o efeito esperado. Concluiu-se que uma provável protecção dos grupos hidroxilo presentes no açúcar potenciaria a ocorrência da glicosilação fenólica, facto que se pode constatar utilizando como dador de glicosilo o composto **34** e como aceitador de glicosilo o composto **35**. Contudo, os compostos formados não foram passíveis de serem isolados. Paralelamente, estudou-se a reacção de glicosilação do açúcar **31** com os compostos fenólicos **35**, **36** e **37**, constatando-se que também com este dador de glicosilo é possível formular compostos glicosídicos. Através das condições aplicadas para os últimos compostos mencionados, foi possível isolar *O*-glicósidos e derivados *C*-glicosilados, assim como os respectivos anómeros  $\alpha$  e  $\beta$ , embora em rendimentos não muito elevados. Uma das características das reacções promovidas pela argila ácida montmorillonite K-10 é a constante alteração do substituinte da posição 3 do açúcar e também a formação de produtos de Ferrier. Estudos de HPLC-MS serão, numa perspectiva futura, efectuados por forma a confirmar a massa molecular dos compostos isolados, sendo que o seguimento da reacção de glicosilação através desta técnica poderá também verificar quando se começam a detectar os derivados *C*-glicosilados e permitir a compreensão do mecanismo da sua formação. A optimização das condições reaccionais é, igualmente, outro caminho a percorrer, por forma a tornar o isolamento dos compostos formados menos complexo.





## Capítulo 4 | **Parte Experimental**

---



## 4. Parte Experimental

### 4.1. Instrumentação

A pesagem dos compostos foi efectuada utilizando uma balança digital analítica de marca *KERN ALJ*, modelo 220-4, com uma precisão  $\pm 10^{-4}$  g.

As soluções obtidas foram concentradas com recurso a três diferentes evaporadores rotativos da marca Büchi (modelo Rotavapor® R111 e modelo Rotavapor® R200), com vários graus de pressão reduzida, definidos segundo o solvente ou mistura de solventes utilizados, e à temperatura de 40 °C.

A caracterização estrutural foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), num aparelho BRUKER Avance 400, no qual foram obtidos espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN, a uma frequência de 400,13 MHz e a 100,62 MHz, respectivamente, à temperatura de 25 °C. Os compostos foram sujeitos a ensaios de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, COSY, HMQC, HMBC e NOESY, sendo usado como solvente deuterado na preparação das amostras clorofórmio-d ( $\text{CDCl}_3$ ), cujo padrão interno consiste em tetrametilsilano, TMS. Os valores de desvio químico,  $\delta$ , são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento em Hertz (Hz).

Foi ainda medido o ponto de fusão do precursor sólido, recorrendo ao aparelho melting point apparatus, Stuart Scientific SMP3 e utilizando tubos capilares com uma rampa de aquecimento de 3,0 °C/min e um plateau 10 °C abaixo do valor encontrado na literatura. As rotações específicas  $[\alpha]_D^{20.0}$  foram obtidas usando o polarímetro Perkin Elmer 343, a uma temperatura de 20 °C, com uma concentração de 10 mg/ml e com um percurso óptico de 1 cm.

### 4.2. Técnicas de Separação e Purificação

A evolução das reacções foi verificada por cromatografia em camada fina (TLC) em placas de sílica gel (Ref. 60 F<sub>254</sub>, *Merck*) com detecção por luz UV e revelação promovida por uma solução de ácido sulfúrico e metanol (10%), seguida de aquecimento em placa de aquecimento. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia em coluna do tipo *flash*, sendo a fase estacionária constituída por sílica gel 60 (0,040-0,063 mm, Ref. Merck9385).

### 4.3. Reagentes, Solventes e Produtos

Os reagentes e solventes utilizados no decorrer deste trabalho experimental foram adquiridos comercialmente (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Carbosynth e Laborspirit) com um grau de pureza acima de 99 % segundo a rotulagem, sem qualquer purificação adicional.

### 4.4. Síntese dos Compostos

#### 4.4.1. Glicósidos Desprotegidos

##### 4.4.1.1 Método geral

Dissolveu-se o dador de glicosilo (250 mg) num solvente específico (17 ml), tendo sido adicionados 2 equivalentes de aceitador de glicosilo relativamente ao dador e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (835 mg). A mistura reaccional foi aquecida à temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, e a progressão da reacção seguida por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1). Ao fim de 4 h, dado que não se verificou evolução da reacção, a temperatura reaccional foi aumentada para 80 °C. Passadas 24 h, uma vez que não ocorreu formação de qualquer produto reaccional, a reacção foi dada como terminada.

##### 4.4.1.1.1. Glicosilação do Resorcinol

Utilizando o procedimento geral 4.4.1.1., foi seleccionado o dador de glicosilo **28** e o aceitador **36** (284 mg), sendo o solvente água (H<sub>2</sub>O). Dado que não se observou progressão da reacção, e recorrendo à mesma metodologia, foi escolhido o composto **38** como dador, mantendo-se o aceitador de glicosilo (306 mg). O resultado obtido manteve-se, ou seja, não ocorreu a formação de produtos da reacção.

##### 4.4.1.1.2. Glicosilação do 2-naftol

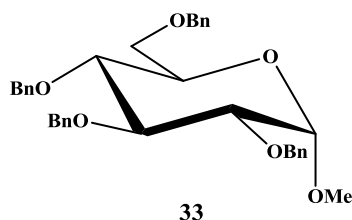
Recorrendo ao método geral 4.4.1.1., escolheu-se como dador de glicosilo o açúcar **28**, sendo o aceitador o composto fenólico **35** (372 mg). O solvente escolhido foi CHCl<sub>3</sub>. Uma vez que não se verificou evolução da reacção, e mantendo tanto o dador como o aceitador de glicosilo, foi usada a mesma metodologia, com excepção do solvente, dado que foi utilizado DCM e CH<sub>3</sub>CN, tendo sido observado o mesmo resultado que em reacções anteriores. Num último ensaio, fazendo uso do método geral

e do mesmo aceitador de glicosilo, utilizou-se o dador **39** e CH<sub>3</sub>CN como solvente. Novamente, o resultado verificado foi o mesmo, isto é, não ocorreu a formação de qualquer produto reaccional.

#### 4.4.2. Glicósidos protegidos

##### 4.4.2.1. Síntese do 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**33**)

A uma solução de NaH (1 M, 2 eq. para cada OH a proteger) em DMF (45,2 ml), foi adicionado o composto  $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo (**28**) (2 g) a 0 °C. A mistura foi deixada em agitação durante cerca de 30 min até libertação de todo o H<sub>2</sub> formado. Em seguida, foi adicionado BnBr (8 eq.), gota a gota, à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, ficando a mistura reaccional sob agitação durante 24 h. Após o término da reacção, verificado por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) foi adicionado MeOH (5 ml) e removido o DMF em alto vácuo. O resíduo remanescente foi dissolvido em DCM, lavado com água e solução aquosa de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada em vácuo. O composto **33** foi purificado por CC (Hex/AcOEt 10:1), na forma de óleo incolor, com um rendimento de 62 %.



$[\alpha]_D^{20.0} +23$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**Rf.** 0.58 (Hex/AcOEt 3:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.37-7.09 (m, 20H, H-Ph); 4.97 (A(AB), 1H,  $J_{A,B}=11.04$  Hz); 4.84-4.76 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph); 4.68-4.56 (m, 3H, H-1, CH<sub>2</sub>-Ph); 4.48-4.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 3.98 (t, 1H,  $J_{3,4}=10$  Hz, H-3); 3.76-3.67 (m, 2H, H-5, H-6a); 3.65-3.59 (m, 2H, H-4, H-6b); 3.55 (dd, 1H,  $J_{1,2}=3.6$  Hz,  $J_{2,3}=10$  Hz, H-2); 3.36 (s, 3H, OMe).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  138.71, 138.12, 138.08, 137.82 (C<sub>q</sub>-Ph); 128.39, 128.34, 128.30, 128.09, 127.92, 127.86, 127.80, 127.63, 127.61, 127.54 (C-Ph); 98.28

(C-1); 82.07 (C-3); 79.73 (C-2); 77.55 (C-4); 75.71, 74.98, 73.41, 73.34 ( $\underline{\text{CH}_2\text{-Ph}}$ ); 69.96 (C-5); 68.35 (C-6); 55.12 (OMe).

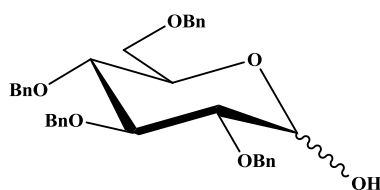
#### 4.4.2.2. Síntese do 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopirranose (34)

##### 4.4.2.2.1. Desmetilação com HCl e AcOH

A uma solução do composto **33** (1,240 g) em AcOH (61,78 ml) foi adicionada uma solução de HCl 6 M (8,67 ml). Esta mistura foi colocada sob agitação e a 90 °C durante 1 h, sendo a mesma seguida por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1). Em seguida foram adicionados 74,35 ml de água e 12,4 ml de hexano gelados, mantendo-se a agitação durante 1 h. O composto sólido **34** foi filtrado sob vácuo, lavado com hexano e seco em alto vácuo. Por último, procedeu-se à purificação do mesmo com recurso a CC, tendo como eluente Hex/AcOEt (6:1). O composto foi obtido com um rendimento total de 36.15 %.

##### 4.4.2.2.2. Desmetilação com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e AcOH

A uma solução do composto **33** (1,200 g) em AcOH (19,17 ml) foi adicionado H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M (9,52 ml). Esta solução foi mantida em agitação a 90-95 °C durante 24 h. Em seguida, foi adicionada água gelada (72,17 ml) e a agitação continuou durante 30 min. Procedeu-se à recristalização, com AcOEt quente, do sólido branco obtido, sendo o mesmo filtrado e lavado com hexano e posteriormente seco em alto vácuo. O composto desejado **34** foi purificado por CC (Hex/AcOEt 10:1) com um rendimento de 71 %, obtendo-se uma mistura de anômeros na proporção  $\alpha/\beta=2:1$ .



**34**

$[\alpha]_D^{20.0} +18$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**Rf.** 0.60 (Hex/AcOEt 3:1)

**P.f.** = 151.9-152.4 (Lit. [58] 151-156 °C)

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.50-7.06 (m, 40 H, H-Ph); 5.01-4.39 (m, 17H, H-1 $\beta$ ,  $\text{CH}_2$ -Ph); 4.12-3.92 (m, 2H, H-3 $\alpha$ , H-5 $\alpha$ ); 3.73-3.49 (m, 9H, H-2 $\alpha$ , H-3 $\beta$ , H-4 $\alpha\beta$ , H-5 $\beta$ , H-6 $\alpha$ , b $\alpha\beta$ ); 3.45-3.35 (m, 9H, H-2 $\beta$ , OH $\alpha\beta$ )

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  138.63\*, 138.47 $^+$ , 138.31 $^+$ , 138.12\*, 137.89 $^+$ , 137.83\*, 137.75\*, 137.67 $^+$  (C $_q$ -Ph,  $\alpha^*$  e  $\beta^+$ ); 128.48, 128.39, 128.37, 128.14, 128.04, 127.97, 127.93, 127.86, 127.79, 127.75, 127.71, 127.69, 127.62 (C-Ph,  $\alpha$  e  $\beta$ ); 97.44 (C-1); 84.54 (C-3 $\beta$ ); 81.07 (C-3 $\alpha$ ); 83.07 (C-2 $\beta$ ); 79.92 (C-2 $\alpha$ ); 77.78 (C-4 $\beta$ ); 77.69 (C-4 $\alpha$ ); 75.71, 75.71, 75.67, 75.00, 74.72, 74.57, 73.46, 73.44, 73.19 ( $\text{CH}_2$ -Ph,  $\alpha$  e  $\beta$ ); 70.17 (C-,5 $\alpha$  e  $\beta$ ); 68.86 (C-6 $\beta$ ); 66.57 (C-6 $\alpha$ ).

#### 4.4.2.3. Glicosilação do 2-naftol

##### Método A:

Dissolveu-se o dador de glicosilo **34** (250 mg) em  $\text{CHCl}_3$  seco (17 ml), sendo adicionados 133 mg de 2-naftol (**35**) (2 eq. relativamente ao dador) e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (835 mg). A mistura reaccional foi submetida a aquecimento à temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, tendo a evolução da reacção sido verificada por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1). Após 18 h, a mesma mostrava consumo total do composto de partida, pelo que filtrou-se a solução utilizando um funil de placa porosa (4 Å), adicionando  $\text{CHCl}_3$  (3x10 ml) ao resíduo remanescente e ficando o mesmo sob agitação, durante 5 min à temperatura ambiente, com posterior filtração. De seguida, o solvente foi evaporado no evaporador rotativo e a purificação foi realizada com recurso a colunas cromatográficas com enchimento de sílica de fase normal usando Hex/AcOEt (20:1) e Éter P./Acetona (25:1) como eluente.

##### Método B:

O composto **34** (800 mg) foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  (54 ml), tendo sido adicionado o aceitador de glicosilo **35** (1.2 eq., 256,04 mg) e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (4,012 g). A reacção foi realizada a uma temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, tendo a evolução da mesma sido seguida através de *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) até se verificar o consumo total do material de partida, o que ocorreu ao fim de 18 h de reacção. Utilizando um funil de placa porosa (4 Å), filtrou-se a solução obtida e ao resíduo remanescente foi adicionado  $\text{CHCl}_3$

(3x10 ml), ficando este sob agitação à temperatura ambiente durante 5 min e posteriormente filtrado. De seguida, procedeu-se à evaporação até à secura e a purificação dos produtos reaccionais foi realizada através de CC (Éter P./Acetona 30:1).

#### 4.4.3. Desoxiglicósidos

No conjunto de métodos apresentados em seguida, todos os aceitadores de glicosilo foram colocados num exsiccador, sob vácuo, durante 24 h, usando pentóxido de fósforo e parafina como agentes exsiccantes.

##### 4.4.3.1. Glicosilação do 2-naftol

###### Método A:

O dador de glicosilo **31** (250 mg) foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  seco (17 ml), adicionando-se 2 equivalentes de 2-naftol (**35**) (173 mg) relativamente ao dador e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (835 mg). A mistura reaccional foi aquecida à temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, e a progressão da reacção seguida por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1), sendo que após 4 h a mesma mostrava consumo total do composto de partida. Filtrou-se a solução utilizando um funil de placa porosa (4 Å), sendo adicionado  $\text{CHCl}_3$  (3x10 ml) ao resíduo remanescente, ficando o mesmo sob agitação durante 5 min à temperatura ambiente e posteriormente filtrado. De seguida, procedeu-se à evaporação do solvente e a purificação foi realizada com recurso a colunas cromatográficas com enchimento de sílica de fase normal usando Éter P./AcOEt (15:1) e Éter P./Acetona (25:1) como eluente.

###### Método B:

Dissolveu-se o açúcar **31** (250 mg) em DCM (17 ml) e foram adicionados 2 equivalentes de 2-naftol (**35**) (173 mg) relativamente ao dador e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (835 mg). A reacção foi submetida a uma temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, sendo que após 4 h observou-se por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) o final da mesma. A solução foi filtrada através de um funil de placa porosa (4 Å), tendo ao resíduo remanescente sido adicionado  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 ml), ficando o mesmo sob agitação durante 5 min à temperatura ambiente e sendo posteriormente filtrado. Secou-se o filtrado no



evaporador rotativo e procedeu-se ao isolamento dos compostos por cromatografia em coluna usando como sistemas de eluentes um gradiente de Hex/AcOEt e Tol/AcOEt.

**Tabela 4.1.** Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método B.

	Eluente	
	Hex/AcOEt	Tol/AcOEt
Gradiente	30:1	20:1
	20:1	10:1
	10:1	

#### Método C:

O composto **31** (500 mg) foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  (34 ml), tendo sido adicionado o aceitador de glicosilo **35** (1.05 eq., 182 mg) e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (1,670 g). A mistura reaccional foi submetida a uma temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, tendo a evolução da mesma sido seguida através de *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) até se verificar o consumo total do material de partida, o que ocorreu ao fim de 4 h de reacção. Utilizando um funil de placa porosa (4 Å), filtrou-se a solução obtida, sendo o resíduo remanescente submetido a agitação à temperatura ambiente durante 5 min com  $\text{CHCl}_3$  (3x10 ml) e posteriormente filtrado. De seguida, evaporou-se o filtrado até à secura e a purificação do mesmo foi realizada através de CC com enchimento de sílica de fase normal, adicionando à mesma algumas gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$  e utilizando gradientes de eluente tais como Éter P./AcOEt, Hex/AcOEt e CyHex/AcOEt.

**Tabela 4.2.** Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método C.

Gradiente	Eluente		
	Éter P./AcOEt	Hex/AcOEt	CyHex/AcOEt
	20:1	40:1	20:1
	15:1	30:1	15:1
	10:1	20:1	10:1
		15:1	
		10:1	

#### Método D:

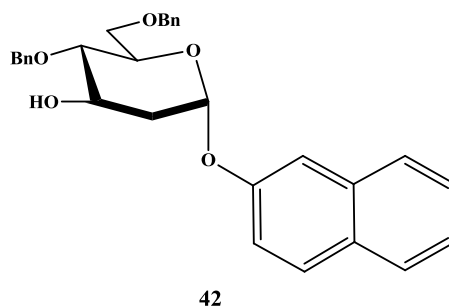
Dissolveu-se o dador de glicosilo **31** (2 g) em  $\text{CHCl}_3$  (135 ml) e foram adicionados 1.05 eq. de aceitador de glicosilo **35** (727 mg), de acordo com a quantidade de açúcar utilizada, e a argila montmorillonite K-10 numa quantidade 500 vezes superior à massa do açúcar (6,680 g). A reacção foi realizada à temperatura de 50 °C, sob atmosfera de azoto, sendo dada como terminada após 4 h, dado que foi possível observar por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) o total consumo do composto de partida. Recorrendo a um funil de placa porosa (4 Å), filtrou-se a solução e ao resíduo remanescente foi adicionado  $\text{CHCl}_3$  (3x10 ml), tendo o mesmo ficado sob agitação, à temperatura ambiente, durante 5 min, sendo de seguida filtrado. O filtrado foi seco no evaporador rotativo e a amostra foi purificada por CC com enchimento de sílica de fase normal, colocando na mesma algumas gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$  e fazendo uso de sistemas de eluentes com um gradiente de Éter P./AcOEt e CyHex/AcOEt.

**Tabela 4.3.** Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método D.

Gradiente	Eluente	
	Éter P./AcOEt	CyHex/AcOEt
	40:1	20:1
	30:1	15:1
	20:1	10:1
	10:1	8:1
	8:1	5:1
	5:1	3:1
	3:1	2:1
	2:1	1:1
	1:1	

**4.4.3.1.1. Síntese do 4,6-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de naftilo (42)**

Utilizando o procedimento 4.4.3.1 método C, e com recurso ao sistema de eluente Éter P./AcOEt (20:1), obteve-se o composto **42** sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 10 %.



$[\alpha]_D^{20.0} +43$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ )

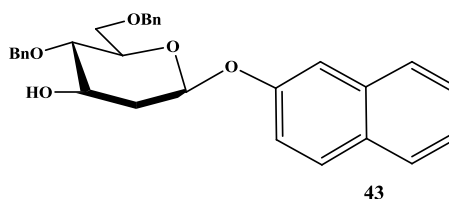
**Rf.** 0.57 (Éter P./AcOEt 6:1)

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.42-7.14 (m, 20H, H-Ph); 7.78 (d, 1H, H-8',  $J=7.93$  Hz); 7.66-7.62 (m, 2H, H-3', H-5'); 7.15 (brs, 1H, H-1'); 7.04 (d, 1H, H-4',  $J=9.10$  Hz); 6.94 (d, 1H, H-6'); 6.92 (d, 1H, H-7'); 5.88 (brs, 1H, H-1), 4.78-4.49 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ -Ph); 4.25 (d, 1H, H-4,  $J_{4,3}=11.51$  Hz); 4.07 (m, 2H, H-5); 3.74 (brd, 2H, H-3,  $J_{3,4}=8.35$  Hz); 3.22 (dd, 1H, H-6a,  $J_{5,6a}=3.96$  Hz,  $J_{6a,6b}=7.57$  Hz); 2.86 (dd, 1H, H-6b,  $J_{5,6b}=4.54$  Hz,  $J_{6a,6b}=7.10$  Hz); 2.66 (brd, 1H, H-2e,  $J_{2a,2e}=13.30$  Hz); 1.83 (brd, 1H, H-2a,  $J_{2a,2e}=13.30$  Hz).

**$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  150.08 (C-2); 137.99, 137.94 (Cq-Ph); 131.47 (C-4a); 129.29 (C-8a); 129.13 (C-3); 128.91 (C-5); 128.53 (C-1); 128.41 (C-6); 128.35 (C-7); 128.12, 128.02, 127.91, 127.69, 127.54, 127.46, 127.39, 126.92 (C-Ph); 126.77 (C-8); 118.71 (C-4); 92.51 (C-1'); 76.71 (C-3'); 73.94, 73.06 ( $\text{CH}_2$ -Ph); 72.80 (C-4'); 71.79 (C-5'); 69.05 (C-6'), 22.3 (C-2').

#### 4.4.3.1.2. Síntese do 4,6-di-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranósido de naftilo (43)

Usando o procedimento 4.4.3.1 método C, e com recurso ao sistema de eluente Éter P./AcOEt (30:1), obteve-se o composto **43** sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 13 %.



$[\alpha]_D^{20.0} -33$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

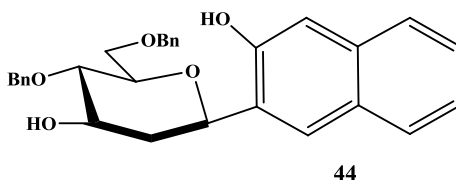
**Rf.** 0.57 (Éter P./AcOEt 7:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.44-7.15 (m, 20H, H-Ph); 7.89 (d, 1H, H-8', *J*=7.97 Hz); 7.69-7.63 (m, 2H, H-3', H-5'); 7.18 (brs, 1H, H-1'); 7.11 (d, 1H, H-4', *J*=9.10 Hz); 6.96 (d, 1H, H-6'); 6.94 (d, 1H, H-7'); 5.62 (brs, 1H, H-1), 4.76 (A (AB), 1H, CH<sub>2</sub>-Ph, *J*=10.81 Hz); 4.54-4.39 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-Ph); 4.13-3.93 (m, 2H, H-3, H-4); 3.62 (d, 1H, H-5, *J*<sub>5,4</sub>=10.57 Hz); 3.52 (brs, 2H, H-6a, H-6b); 2.24 (d, 1H, H-2e, *J*<sub>2a,2e</sub>=13.00 Hz); 1.91 (m, 1H, H-2a).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 152.19 (C-2); 137.67, 137.28 (Cq-Ph); 132.94 (C-4a); 128.92 (C-8a); 128.65 (C-3); 128.59 (C-5); 128.51 (C-1); 128.44 (C-6); 128.37 (C-7); 128.16, 128.12, 128.04, 128.01, 127.97, 127.66, 127.56, 127.43 (C-Ph); 125.67 (C-8); 117.04 (C-4); 91.74 (C-1'); 75.09 (C-3'); 73.90, 73.14 (CH<sub>2</sub>-Ph); 72.90 (C-4'); 71.73 (C-5'); 69.41 (C-6'), 28.37 (C-2').

#### 4.4.3.1.3. Síntese do 2-(4,6-di-*O*-benzil-β-D-glucopiranosil)naftol (44)

Usando o procedimento 4.4.3.1 método C, e com recurso ao sistema de eluente Éter P./AcOEt (20:1), obteve-se o composto **44** sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 15 %.



$[\alpha]_D^{20.0} +200$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**Rf.** 0.51 (Éter P./AcOEt 7:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.48-7.12 (m, 20H, H-Ph); 8.03 (d, 1H, H-8, *J*=7.89 Hz); 7.74-7.70 (m, 2H, H-3, H-5); 7.17 (brs, 1H, H-1); 7.15 (d, 1H, H-4, *J*=9.10 Hz); 6.92 (d, 1H, H-6); 6.89 (d, 1H, H-7); 5.53 (brs, 1H, H-1'), 4.71 (A (AB), 1H, CH<sub>2</sub>-Ph, *J*=11.78 Hz); 4.62-4.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 4.40 (B(AB), 1H, CH<sub>2</sub>-Ph, *J*=11.78 Hz); 4.89 (brs, 1H, H-3'); 3.79 (dd, 1H, H-4', *J*<sub>4,3</sub>=12.0 Hz); 3.69-3.64 (dd, 1H, H-6b, *J*<sub>6a,6b</sub>=7.98

Hz,  $J_{5,6b}=13.07$  Hz); 3.52-3.41 (m, 2H, H-5', H-6a'); 2.32 (d, 1H, H-2e,  $J_{1,2e}=13.78$  Hz); 2.12 (dd, 1H, H-2a,  $J_{1,2e}=10.66$  Hz,  $J_{2e,3}=15.97$  Hz).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  153.90 (C-1); 138.20, 138.09 (Cq-Ph); 132.29 (C-4a); 128.92 (C-8a); 130.57 (C-3); 128.51 (C-2); 127.04 (C-5); 128.16, 128.12, 128.04, 128.01, 127.97, 127.66, 127.56, 127.43 (C-Ph); 127.60 (C-6); 127.43 (C-7); 127.04 (C-8); 117.94 (C-4); 73.43, 71.05 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 75.49 (C-4'); 70.94 (C-5'); 68.76 (C-3'); 68.63 (C-6'); 61.73 (C-1'); 28.18 (C-2').

#### 4.4.3.2. Glicosilação do resorcinol

Foi utilizado o método A descrito em 4.4.3.1. e resorcinol (**36**) (132 mg) como aceitador de glicosilo, alterando o solvente utilizado para  $\text{CH}_3\text{CN}$  (17 ml). O isolamento dos compostos foi realizado usando como eluente Éter P./Acetona (25:1).

Recorreu-se de igual forma ao método D descrito no ponto 4.4.3.1. tendo como aceitador de glicosilo o composto **36** (555 mg). A purificação dos compostos efectuou-se através de CC, sendo os sistemas de eluentes utilizados com um gradiente de Hex/AcOEt e Éter P./AcOEt.

**Tabela 4.4.** Sistema de eluentes, com respectivos gradientes, utilizando o procedimento 4.4.3.1, método D.

	Eluente	
	Hex/AcOEt	Éter P./AcOEt
Gradi ente	10:1	20:1



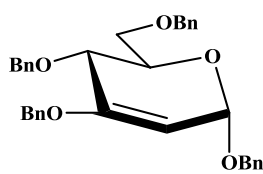
15:1

10:1

8:1

#### 4.4.3.2.1. Síntese do 4,6-di-*O*-benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo de benzilo (45)

Usando o procedimento 4.4.3.1 método D, e aplicando o sistema de eluente Hex/AcOEt (10:1), foi possível isolar o composto **45**, apresentando-se o mesmo sob a forma de um óleo amarelo e com um rendimento de 14 %.



45

$[\alpha]_D^{20.0} +20$  (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>)

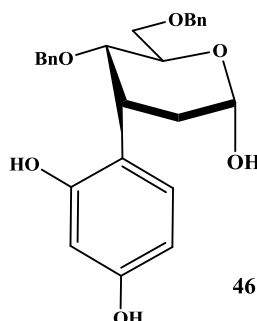
Rf. 0.51 (Hex/AcOEt 5:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.33-7.25 (m, 20H, H-Ph); 6.08 (d, 1H, H-3,  $J_{3,2}$ =10.17 Hz), 5.79 (d, 1H, H-2,  $J_{2,3}$ =10.17 Hz); 5.13 (brs, 1H, H-1); 4.82-4.44 (m, 8H,  $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph); 4.20 (d, 1H, H-4,  $J_{4,5}$ =8.92 Hz); 4.05 (ddd, 1H, H-5,  $J_{4,5}$ =8.92 Hz); 3.73 (dd, 2H, H-6a,  $J_{5,6a}$ =4.20 Hz,  $J_{6a,6b}$ =10.56 Hz); 3.63 (dd, 1H, H-6b,  $J_{5,6b}$ =1.27 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  138.16, 138.06, 138.02 (Cq-Ph); 130.8 (C-3); 128.94, 128.34, 128.31, 127.99, 127.92, 127.81, 127.80, 127.71, 127.67, 127.58 (C-Ph); 126.5 (C-2); 94.0 (C-1); 77.35, 77.04, 76.72, 73.35, 71.02 ( $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph); 70.4 (C-4); 69.3 (C-5); 68.70 (C-6).

#### 4.4.3.2.2. Síntese do 4,6-di-*O*-benzil-2-desoxi-3-*C*-(2,4-di-hidroxifenil)- $\alpha$ -D-*ribo*-hexopiranosose (46)

Recorrendo ao procedimento 4.4.3.1 método D, e com recurso ao sistema de eluente com gradiente Éter P./AcOEt (15:1), obteve-se o composto **46** sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 5 %.


$$[\alpha]_D^{20.0} +40 \text{ (c 1,0, CHCl}_3\text{)}$$

**Rf. 0.53** (Éter P./AcOEt 4:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.31-7.26 (m, 20H, H-Ph); 6.89 (brd, 1H, H-5', *J*<sub>5,6</sub>=8.31 Hz); 6.60 (bds, 1H, H-3'); 6.44 (bds, 1H, H-4'); 4.72-4.44 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-Ph); 5.61 (bds, 1H, H-1); 3.84 (dd, 1H, H-4, *J*<sub>4,5</sub>=4.88); 3.73 (m, 1H, H-6b); 3.60 (m, 2H, H-6b); 3.55 (m, 2H, H-5); 3.25 (bds, 1H, H-3); 2.13 (m, 2H, H-2e); 2.00 (m, 2H, H-2a).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 155.88 (C-1'); 138.08, 137.91 (Cq-Ph); 130.96 (C-5'); 129.99 (C-3'); 128.47, 128.40, 128.31, 128.03, 127.92, 127.88, 127.79, 127.63 (C-Ph); 113.61 (C-2'); 108.16 (C-4'); 102.26 (C-6'); 73.45, 71.24 (CH<sub>2</sub>-Ph); 92.33 (C-1); 75.1 (C-4); 71.9 (C-5); 69.0 (C-6); 31.03 (C-3); 28.9 (C-2).

#### 4.4.3.3. Glicosilação do catecol

Usou-se o método D descrito no ponto 4.4.3.1., o composto **31** (1 g) como dador de glicosilo e como aceitador de glicosilo o catecol (**37**) (278 mg). Após a reacção de glicosilação, realizou uma reacção de acetilação, na qual foi utilizada piridina (12.77 ml), 1.2 eq por cada -OH de anidrido acético (0.544 ml) e DMAP como catalisador. A mesma foi dada como terminada ao fim de 24 h, dado que foi verificado por *TLC* (Hex/AcOEt 3:1) total consumo do material de partida. Foi realizada uma extracção com DCM e HCl 2M, com posterior secagem com MgSO<sub>4</sub> seguida de filtração e evaporação. A purificação dos compostos efectuou-se através de CC, com recurso a um gradiente de Hex/AcOEt como eluente.

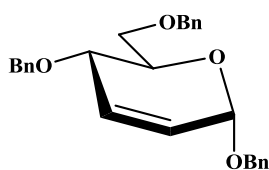


**Tabela 4.5.** Sistema de eluente, com respectivos gradientes, utilizado no procedimento 4.4.3.3.

Eluente	Gradiente
Hex/AcOEt	30:1
	20:1
	10:1

#### 4.4.3.3.1. Síntese do 4,6-di-*O*-benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo de benzilo (47)

Tendo em conta o procedimento 4.4.3.1 método D, seguido de reacção de acetilação e aplicando o sistema de eluente Hex/AcOEt (10:1), foi possível isolar o composto **47**, apresentando-se o mesmo sob a forma de um óleo amarelo e com um rendimento de 14 %.

**47**

$[\alpha]_D^{20.0} +68$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

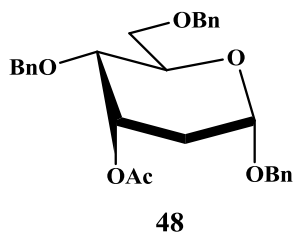
**Rf.** 0.50 (Hex/AcOEt 6:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.34-7.23 (m, 20H, H-Ph); 6.09 (d, 1H, H-3,  $J_{3,2}=10.21$  Hz), 5.80 (d, 1H, H-2,  $J_{2,3}=9.72$  Hz); 5.13 (brs, 1H, H-1); 4.83-4.42 (m, 8H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ph}$ ); 4.20 (brd, 1H, H-4,  $J_{4,5}=9.06$  Hz); 4.00 (brd, 1H, H-5,  $J_{4,5}=9.55$ ); 3.73 (dd, 2H, H-6a,  $J_{5,6a}=4.23$ ,  $J_{6a,6b}=7.05$ ); 3.62 (dd, 1H, H-6b,  $J_{5,6b}=9.17$ ).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  138.16, 138.05, 138.02 (Cq-Ph); 130.82 (C-3); 128.37, 128.33, 128.01, 127.84, 127.82, 127.79, 127.74, 127.69, 127.60, 127.50 (C-Ph); 126.5 (C-2); 93.96 (C-1); 77.33, 77.01, 76.69, 73.37, 71.05 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ph}$ ); 70.34 (C-4); 69.3 (C-5); 68.72 (C-6).

#### 4.4.3.3.2. Síntese do 3-*O*-acetil-4,6-di-*O*-benzil-2-desoxi- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosídeo de benzilo (48)

Utilizando o procedimento 4.4.3.1 método D, com posterior reacção de acetilação e com recurso ao sistema de eluente com gradiente Hex/AcOEt (20:1), obteve-se o composto **48** sob a forma de um óleo amarelo, com um rendimento de 5 %.



$[\alpha]_D^{20.0} +73$  (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**Rf.** 0.52 (Hex/AcOEt 6:1)

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.37-7.20 (m, 20H, H-Ph); 5.43 (brt, 1H, H-3,  $J_{3,4}=J_{3,2a}=J_{3,2e}=3.13$  Hz), 5.00 (brd, 1H, H-1,  $J_{1,2}=4$  Hz); 4.79-4.37 (m, 8H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ph}$ ); 4.23 (dd, 1H, H-5,  $J_{4,5}=9.92$  Hz); 3.80-3.63 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b); 2.23 (brd, 1H, H-2e); 2.04 (s, 3H, OAc); 1.99 (brd, 1H, H-2a).

**<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  171.1 (C=O, OAc); 138.26, 138.10, 137.60 (C<sub>q</sub>-Ph); 128.38, 128.33, 128.21, 128.08, 127.85, 127.61, 127.37, 127.30, 127.79, 127.63 (C-Ph); 95.6 (C-1); 73.7-71.2 ( $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ph}$ ); 72.7 (C-4); 68.9 (C-6,  $\underline{\text{CH}}_2\text{-Ph}$ ); 66.57 (C-5); 66.5 (C-3); 33.0 (C-2); 21.3 ( $\underline{\text{CH}}_3$ , OAc).

## Capítulo 5 | Bibliografía

---



## 5. Bibliografia

- [1] Davis, B. G., Fairbanks, A. J., *Carbohydrate Chemistry*, New York, Oxford Higher Education, **2006**;
- [2] Lindhorst, T. K., *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Hamburg, Wiley-VCH, **2000**;
- [3] Jacobsson, M., Malmberg, J., *Carbohydrate Research*, **2006**, 341, 1266-1281;
- [4] Michael, A., *Journal of American Chemical Society*, **1879**, 1, 305-312;
- [5] Dess, D., Kleine, H. P., Weinberg, D. V., Kaufman, R. J., Sidhu, R. S., *Synthesis*, **1981**, 883-885;
- [6] Kröger, L., Thiem, J., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2003**, 22, 9-23;
- [7] Mahling, J.-A., Schmidt, R. R., *Synthesis*, **1993**, 325-328;
- [8] Du, Y., Wie, G., Linhardt, R. J., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 6887-6890;
- [9] Oyama, K.-I., Kondo, T., *Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 69, 5240-5246;
- [10] Iversen, T., Johansson, R., *Synthesis*, **1979**, 823-824;
- [11] Sato, S., Akiya, T., Suzuki, T., Onodera, J., *Carbohydrate Research*, **2004**, 339, 2611-2614;
- [12] Aich, U., Loganathan, D., *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, 704-709;
- [13] Adinolfi, M., Iadonisi, A., Pezzella, A., Ravida, A., *Synlett*, **2005**, 12, 1848-1852;
- [14] Kaelin, D. E. Jr., Sparks, S. M., Plake, H. R., Martin, S. F., *Journal of American Chemical Society*, **2003**, 125, 12994-12995;
- [15] Spencer, R. P., Schwartz, J., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2103-2112;
- [16] Kumazawa, T., Onda, K., Okuyama, H., Matsuba, S., Sato, S., Onodera, J., *Carbohydrate Research*, **2002**, 337, 1007-1013;
- [17] Palmacci, E. R., Seeberger, P. H., *Organic Letters*, **2001**, 3, 1547-1550;
- [18] Levy, D. E., Tang, C., *The Chemistry of C-glycosides*, Oxford, Pergamon, **1995**;
- [19] Apse, B., Bender, J. A., Escobar, M., Kaelin, D. E. Jr., Lopez, O. D., Martin, S. F., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 1075-1077;

- [20] Santos, R. G., Jesus, A. R., Caio, J. M., Rauter, A. P., *Current Organic Chemistry*, **2011**, *15*, 128-148;
- [21] Matsumoto, T., Hosoya, T., Suzuki, K., *Synlett*, **1991**, *27*, 709-711;
- [22] Kumazawa, T., Akutsu, Y., Matsuba, S., Sato, S., Onodera, J., *Carbohydrate Research*, **1999**, *320*, 129-137;
- [23] Kumazawa, T., Sato, S., Matsuba, S., Onodera, J., *Carbohydrate Research*, **2001**, *332*, 103-108;
- [24] Matsumoto, T., Katsuki, M., Suzuki, K., *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 6935-6938;
- [25] El Telbani, E., El Desoky, S., Hammad, M., Rahman, A., Schmidt, R., *European Journal of Organic Chemistry*, **1998**, *11*, 2317- 2322;
- [26] Guisnet, M.; Ribeiro F. R., *Zeólitos, um nanomundo ao serviço da catálise*. Fundação Calouste Gulbenkian, **2004**;
- [27] Rauter, A. P., Almeida, T., Xavier, N. M., Siopa, F., Vicente, A. I., Lucas, S. D., Marques, J. P., Ribeiro, F. R., Guisnet, M., Ferreira, M. J., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, *275*, 206-213.
- [28] a) A. P. Rauter, F. Ramoa Ribeiro, A. C. Fernandes e J. A. Figueiredo, *Tetrahedron*, **1995**, *51*(23), 6529 – 6540; b) Corma, A., Iborra, S., Miquel, S., Primo, J., *Journal of Catalysis*, **1996**, *161*, 713-719;
- [29] Aich, U., Loganathan, D., *Carbohydrate Research*, **2006**, *341*, 19-28;
- [30] Kirumakki, S. R., Nagaraju, N., Narayanan, S., *Applied Catalysis A: General*, **2004**, *273*, 1-9;
- [31] Corma, A., Climent, M. J., Garcia, H., Primo, J., *Applied Catalysis*, **1990**, *59*, 333-340;
- [32] Moreau, C., Lecomte, J., Mseddi, S., Zmimita, N., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **1997**, *125*, 143-149;
- [33] Sharma, G., Kumar, R., Chakraborti, A. K., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, *263*, 143-148;
- [34] Varma, R. S., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1235-1255;
- [35] Motokura, K., Nakagiri, N., Mizugaki, T., Ebitani, K., Kaneda, K., *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *72*, 6006-6015;
- [36] Nagendrappa, G., *Resonance*, **2002**, 64-77;

- [37] Thomas, B., Prathapan, S., Sugunan, S., *Applied Catalysis A: General*, **2004**, 277, 247-252;
- [38] Florent, J.-C., Monneret, C., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1987**, 1171-1172;
- [39] Jyojima, T., Miyamoto, N., Ogawa, Y., Matsumura, S., Toshima, K., *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 5023-5026;
- [40] Toshima, K., Ishizuka, T., Matsuo, G., Nakata, M., *Synlett*, **1995**, 306-308;
- [41] Sowmya, S., Balasubramanian, K. K., *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 2097-2101;
- [42] Shanmugasundaram, B., Boseb, A. K., Balasubramanian, K. K., *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 6795-6798;
- [43] Toshima, K., Miyamoto, N., Matsuo, G., Nakata, M., Matsumura, S., *Chemical Communications*, **1996**, 11, 1379-1380;
- [44] Toshima, K., Ushiki, Y., Matsuo, G., Matsumura, S., *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 7375-7378;
- [45] Rauter, A. P., Lucas, S., Almeida, T., Sacoto, D., Ribeiro, V., Justino, J. Neves, A., Silva, F. V. M., Oliveira, M. C., Ferreira, M. J., Santos, M. S., Barbosa, E., *Carbohydrate Research*, **2005**, 340, 191-201;
- [46] Rauter, A. P., Almeida, T., Vicente, A. I., Ribeiro, V., Bordalo, J. C., Marques, J. P., Ribeiro, F. R., Ferreira, M. J., Oliveira C., Guisnet, M., *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 2429-2439;
- [47] Madhusuda, S. Agnihotri, G., Negi, D., Misra, K., *Carbohydrate Research*, **2005**, 340, 1373-1377;
- [48] de Lederkremer, R. M., Marino, C., *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **2007**, 61, 148-151;
- [49] Ferrier, R. J., Zubkov, O. A., *Organic Reactions*, **2003**, 62, 569-736;
- [50] Xavier, N., Lucas, S. D., Rauter, A. P., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2009**, 305, 84-89;
- [51] Zhang, G., Guo, Z., Hui, Y., *Synthetic Communications*, **1997**, 27, 1907-1917;
- [52] Li, X., Li, Z., Zhang, P., Chen, H., Ikegami, S., *Synthetic Communications*, **2007**, 37, 2195-2202;
- [53] Lu, W., Navidpour, L., Taylor, S., *Carbohydrate Research*, **2005**, 340, 1213-1217;

- 
- [54] Jensen, H., Limberg, G., Pedersen, C., *Carbohydrate Research*, **1997**, 302, 109-112;
- [55] Kumar, A., Doddi, V., Vankar, Y. D., *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 5993-5995;
- [56] Koto, S., Morishima, N., Miyata, Y., Zen, S., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1976**, 49, 2639-2640;
- [57] Rauter, A. P., Jesus, A., Martins, A., Dias C., Ribeiro, R., Macedo, M.- P., Justino, J., Mota-Filipe, H., Pinto, R., Sepodes, B., Medeiros, M., Barbero, J., Airoldi, C., Nicotra, F., New C-glycosylpolyphenol antidiabetic agents, effect on glucose tolerance and interaction with beta-amyloid. Therapeutic applications of the synthesized agent(s) and of *Genista tenera* ethyl acetate extracts containing some of those agents, PT106202, submission 2012.
- [58] Presser, A. Kunert, O., Pötschger, I., *Monatshefte für Chemie*, **2006**, 137, 365–374.



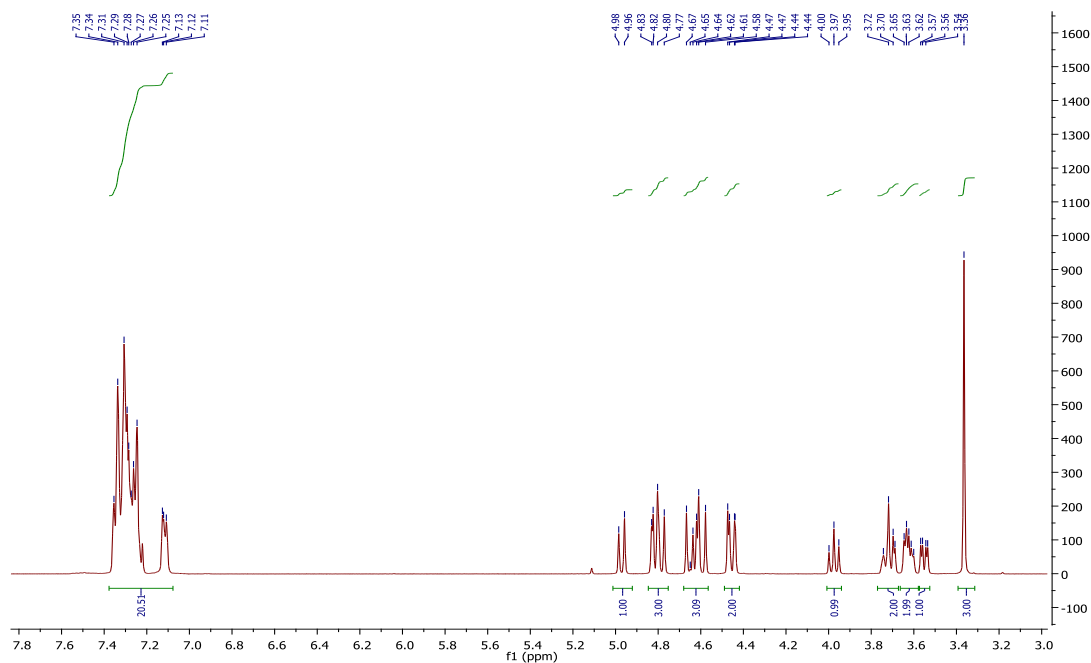




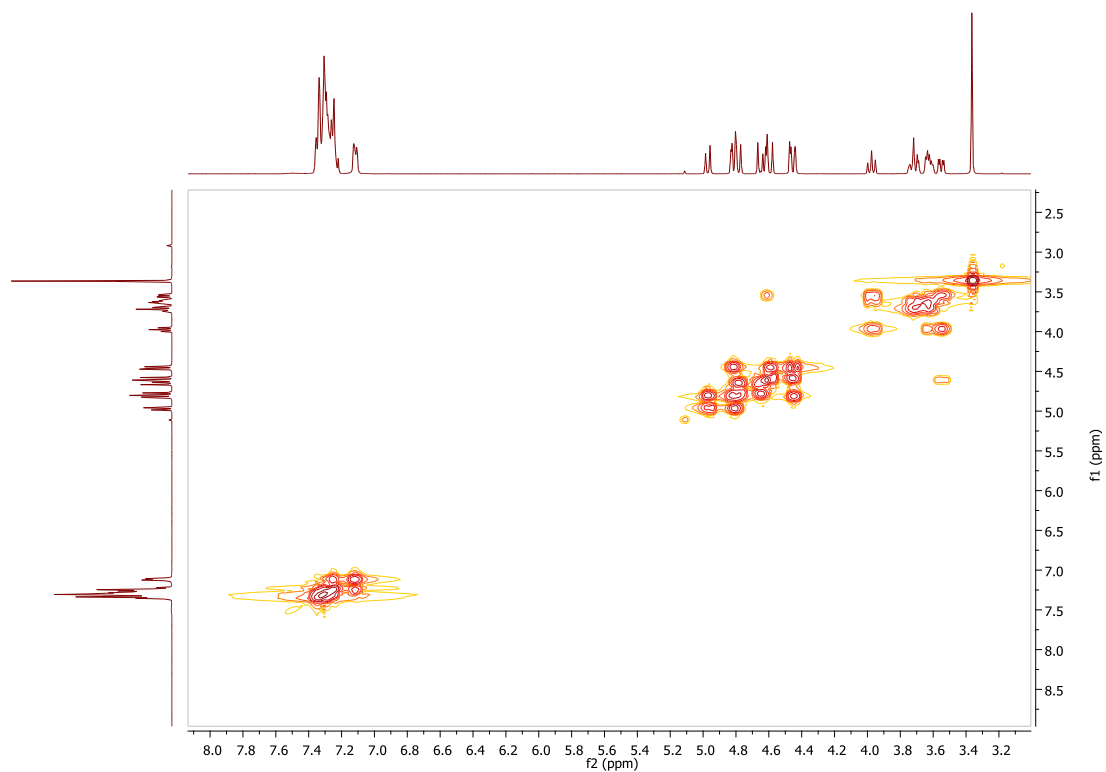
## 6. Anexos

### Anexo 1. Espectros de RMN do composto 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de metilo

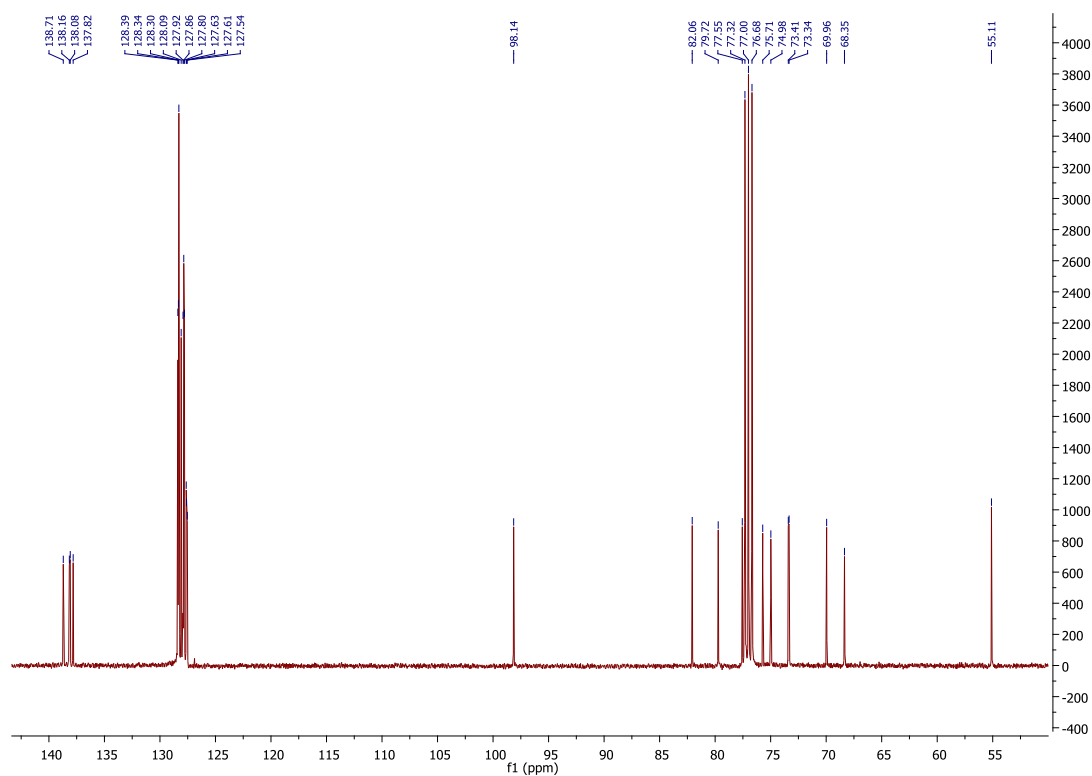
#### 1.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



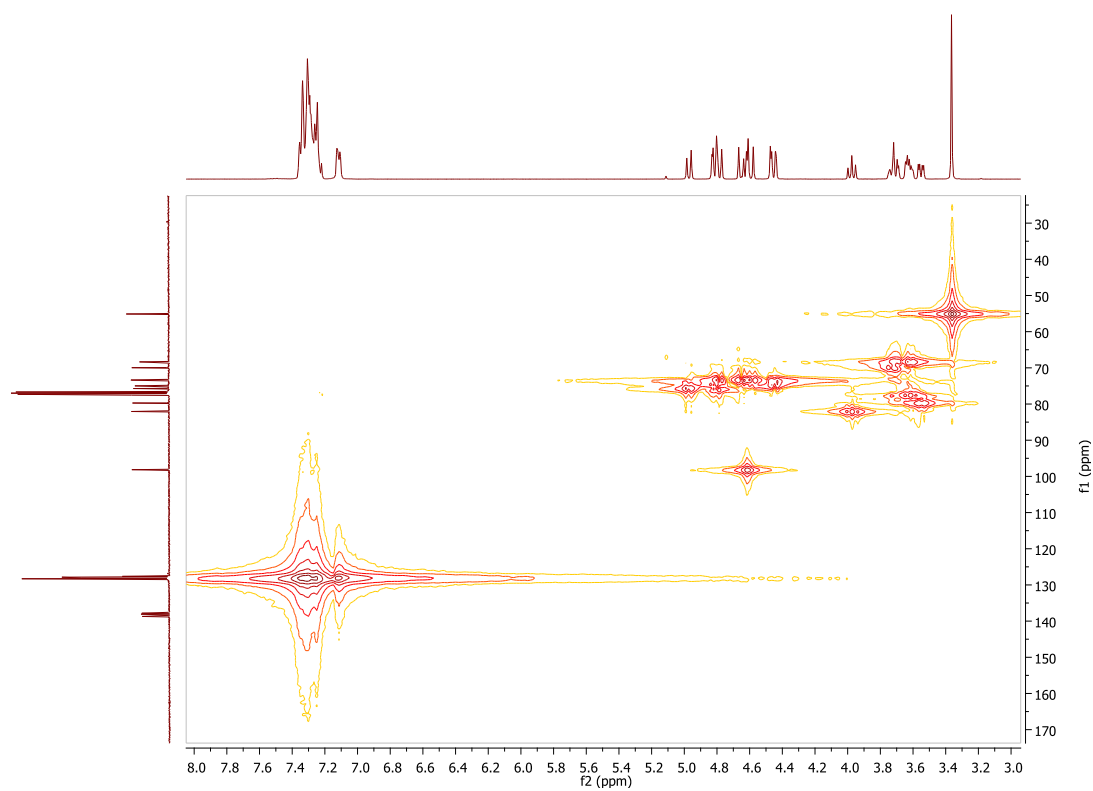
#### 1.2 Espectro de COSY



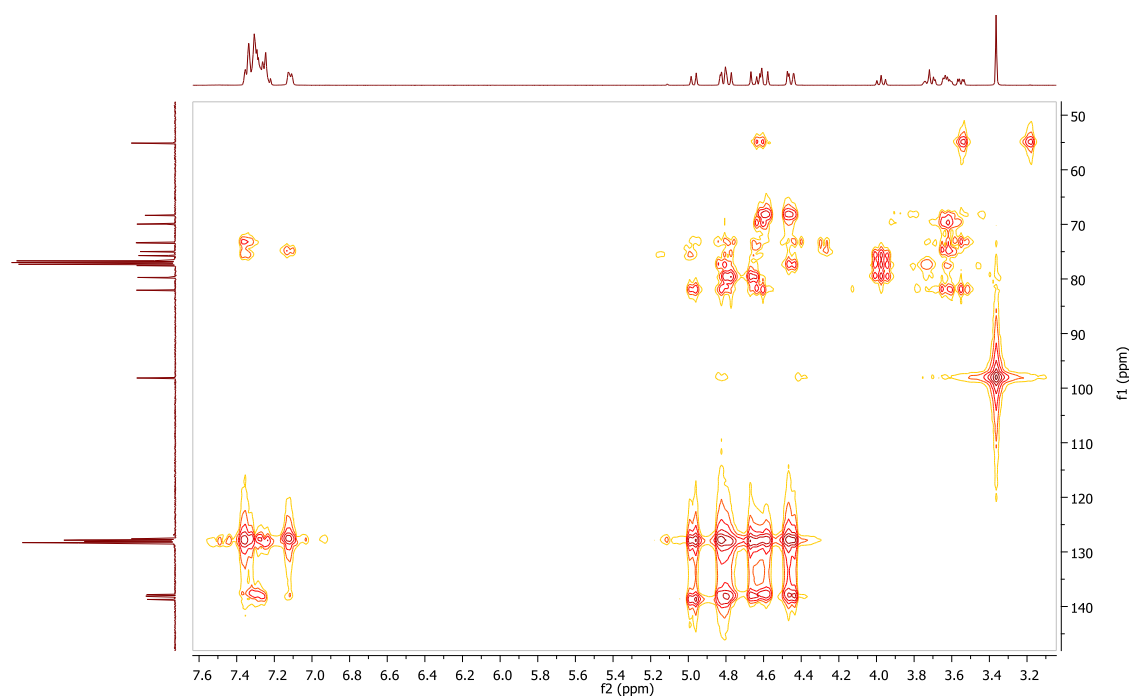
### 1.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



### 1.4 Espectro de HMQC

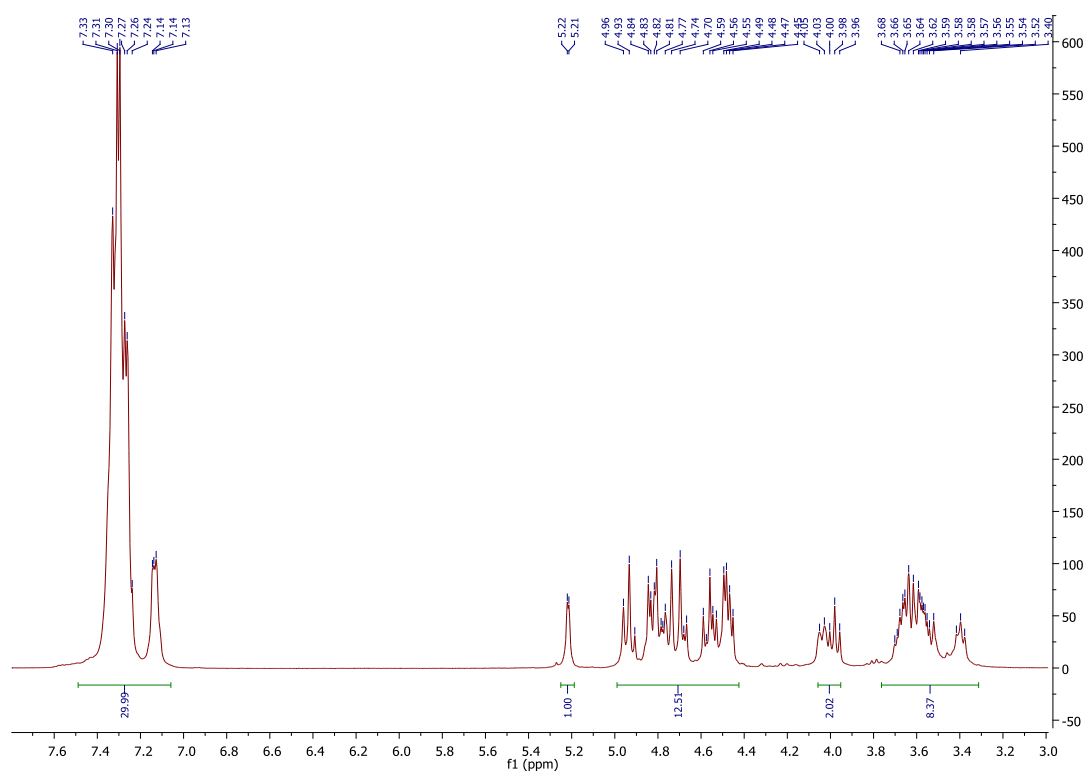


## 1.5 Espectro de HMBC

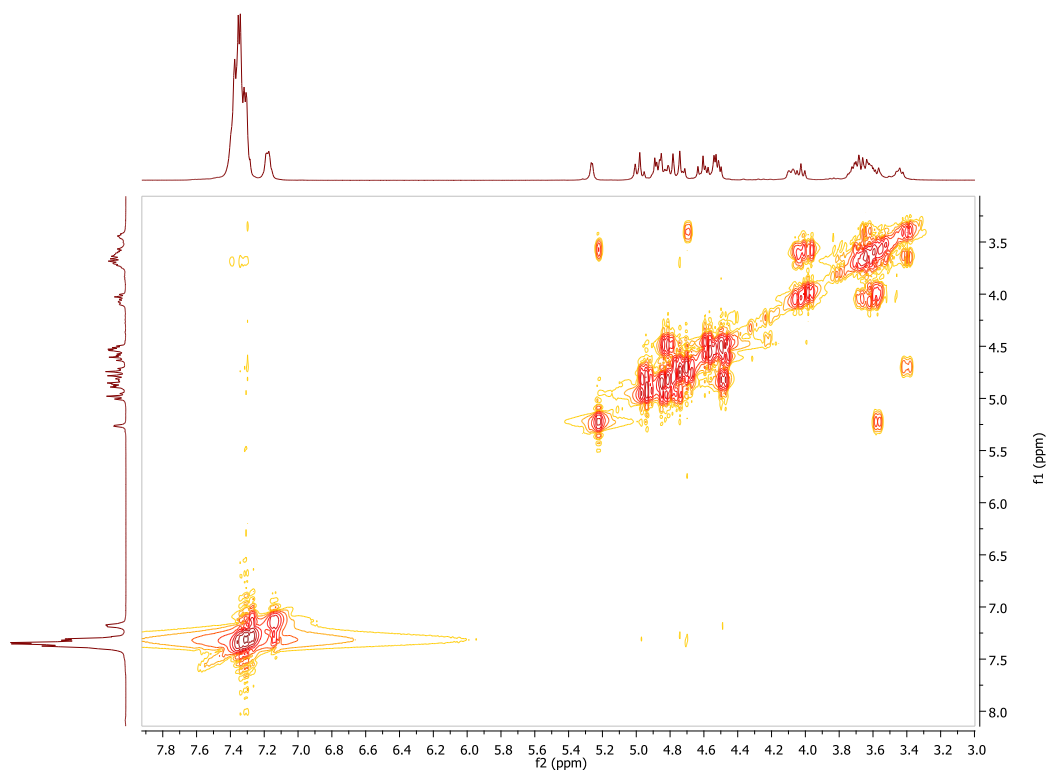


## Anexo 2. Espectro de RMN do composto 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil-D-glucopirranose

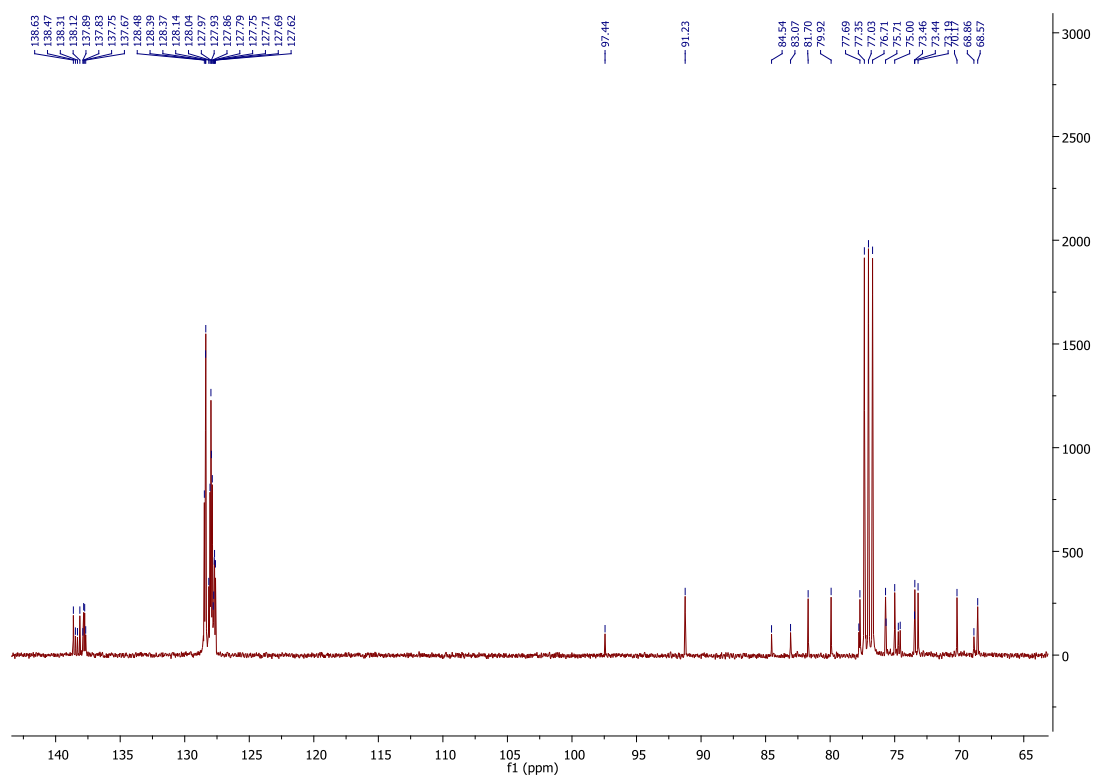
### 2.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



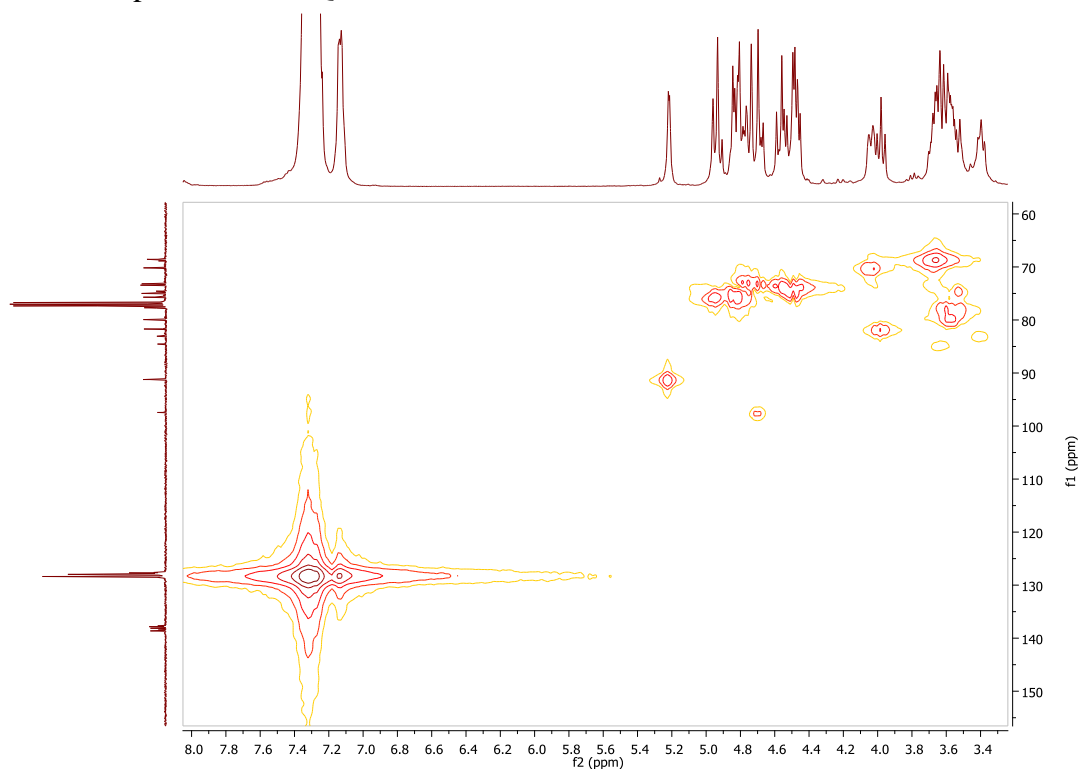
### 2.2 Espectro de COSY



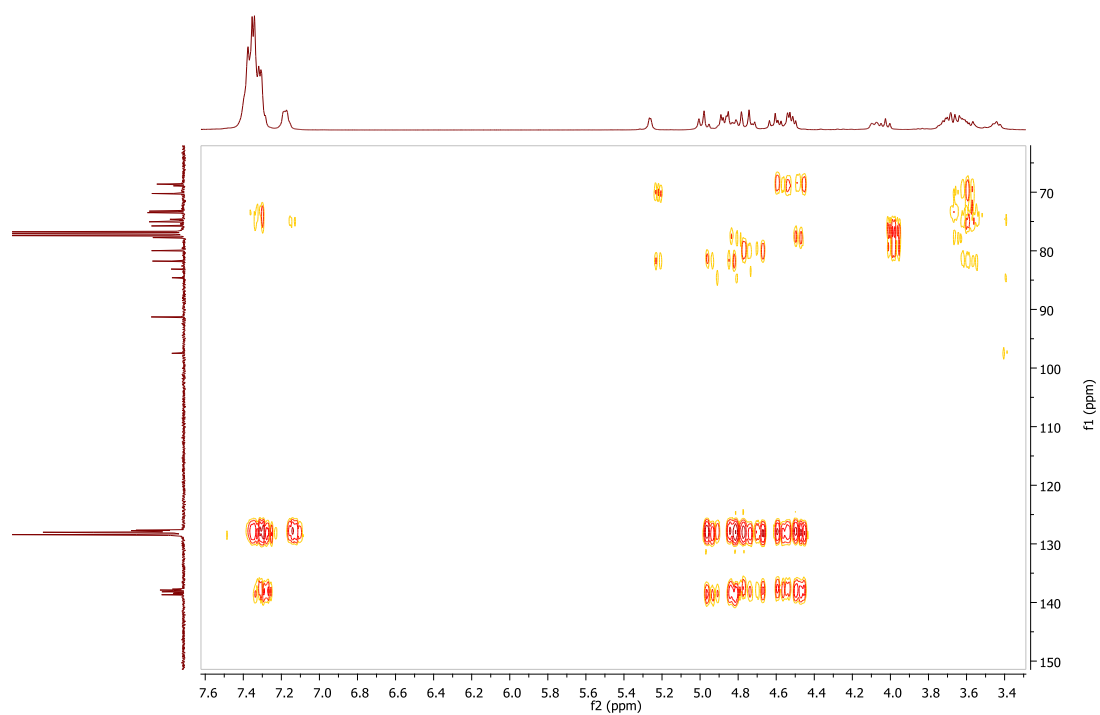
## 2.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



## 2.4 Espectro de HMQC



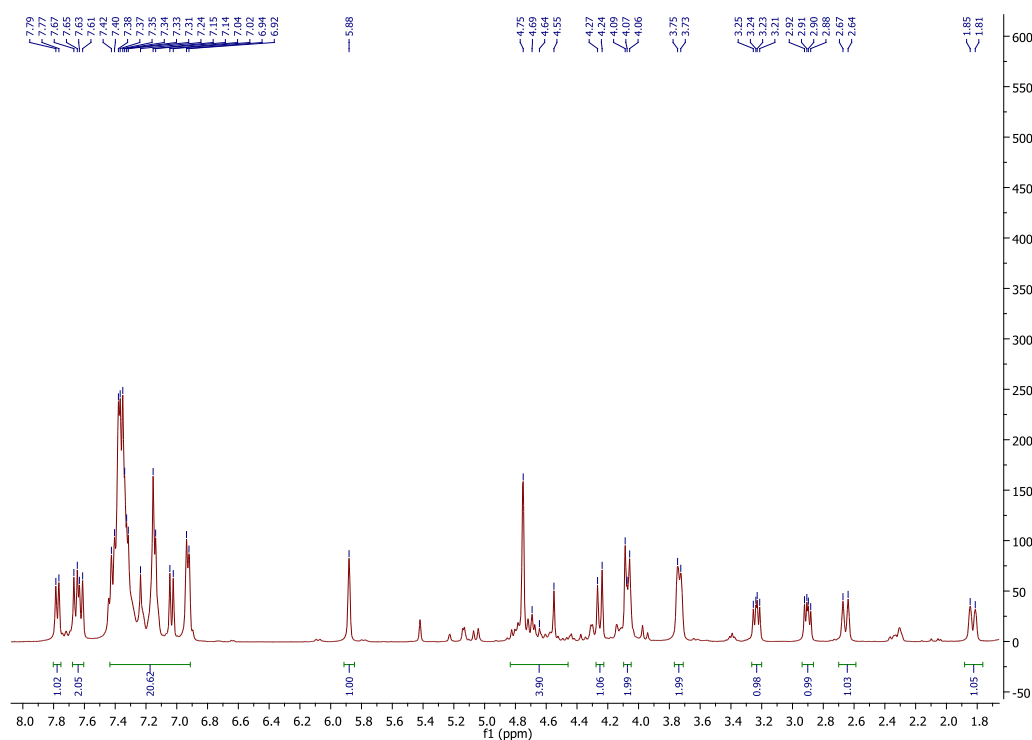
## 2.5 Espectro de HMBC



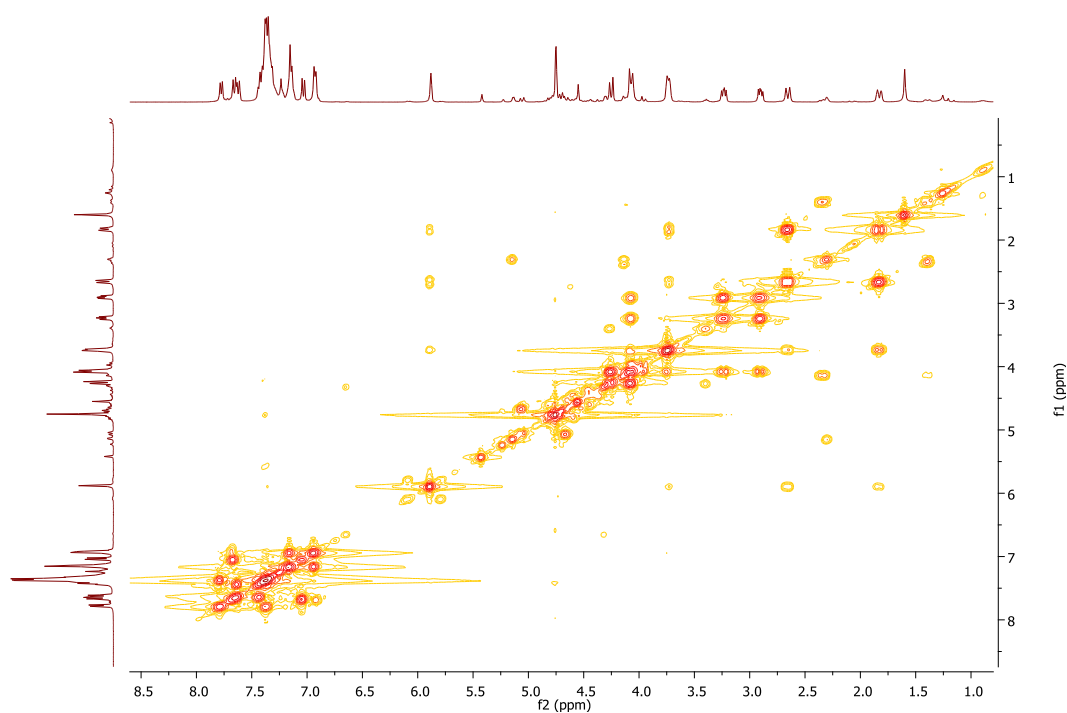


## Anexo 3. Espectro de RMN do composto 4,6-di-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo de naftilo

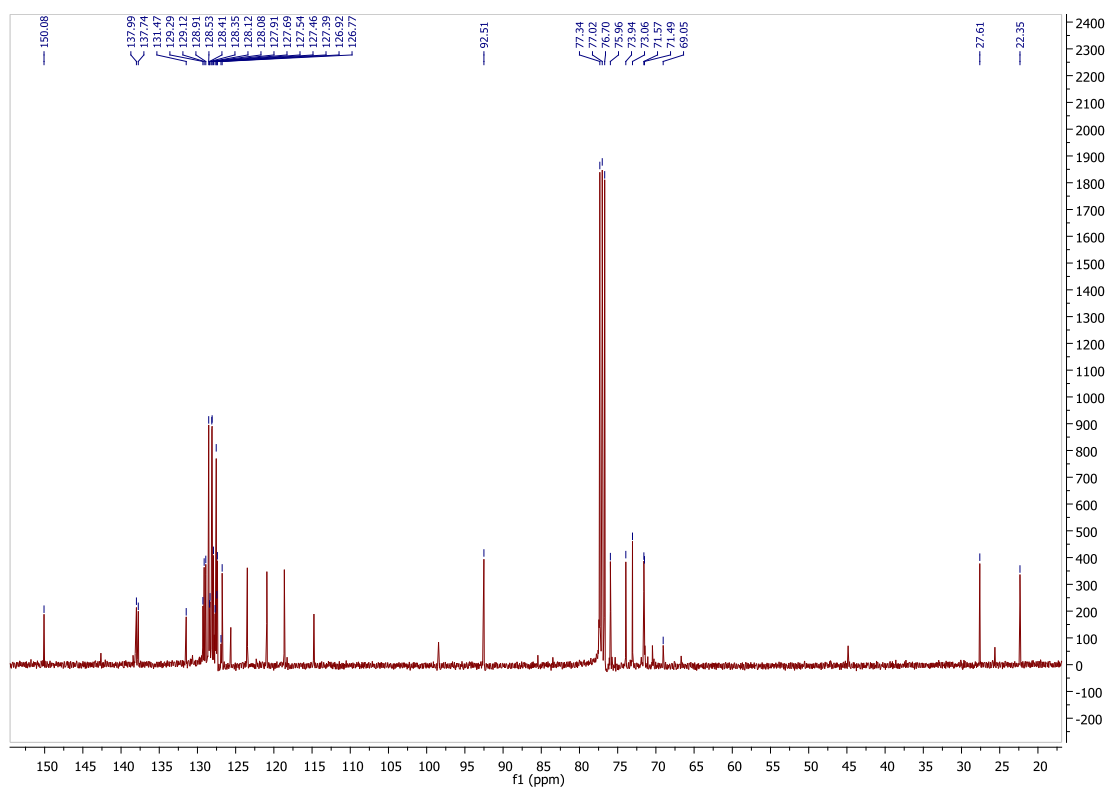
### 3.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



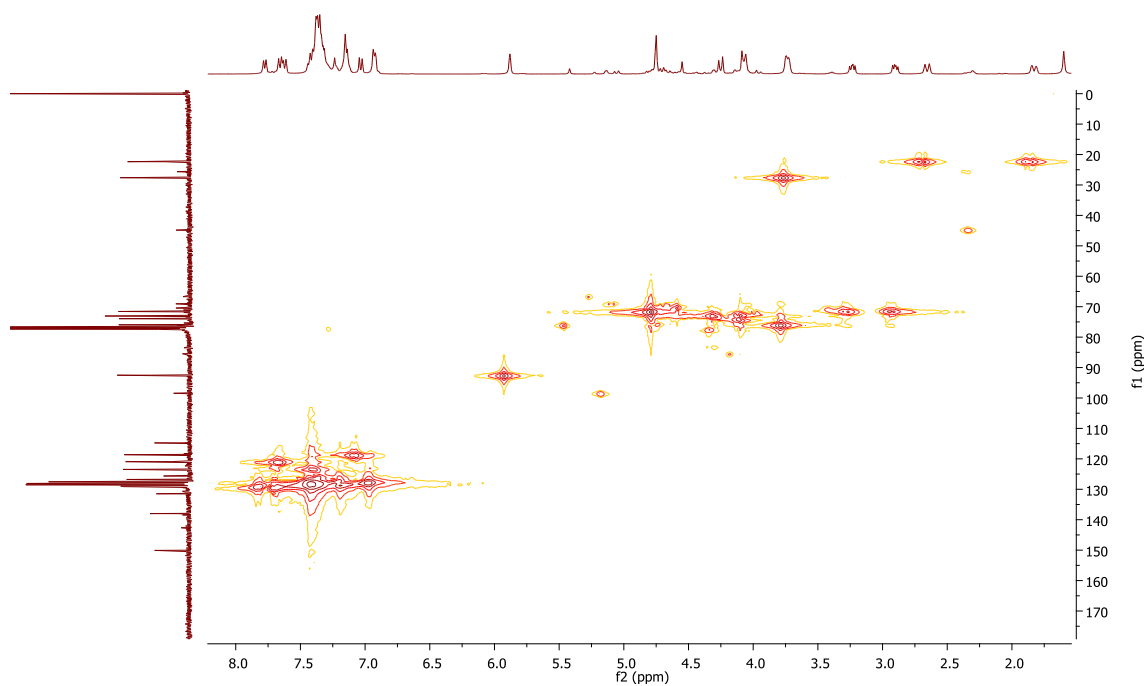
### 3.2 Espectro de COSY



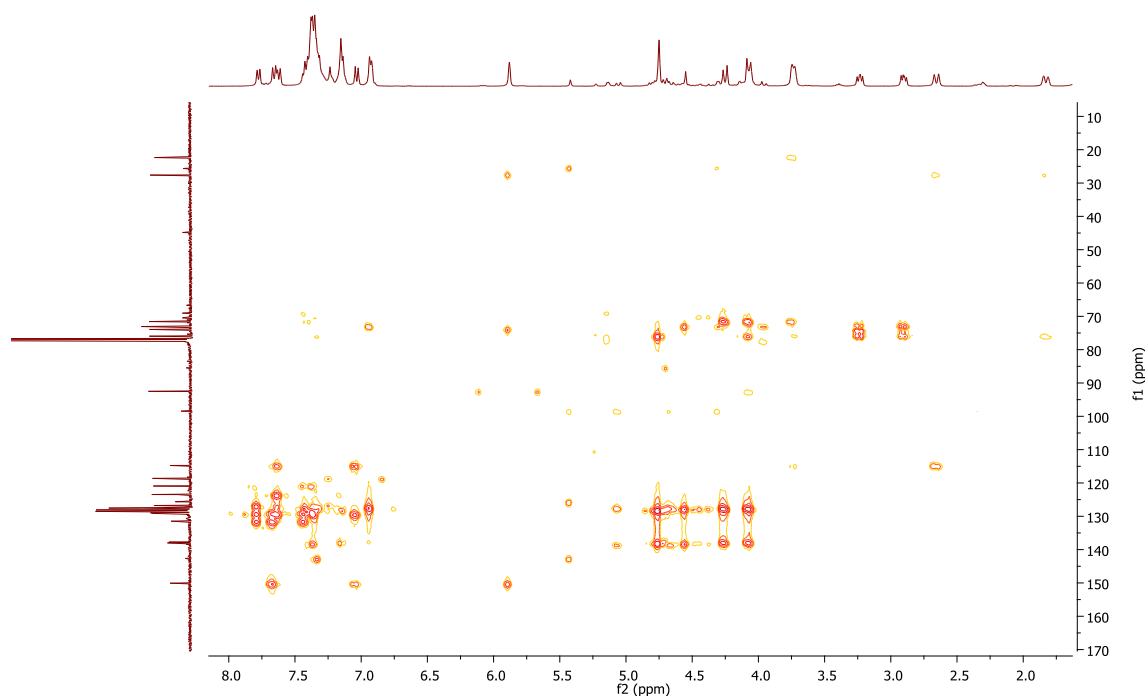
### 3.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



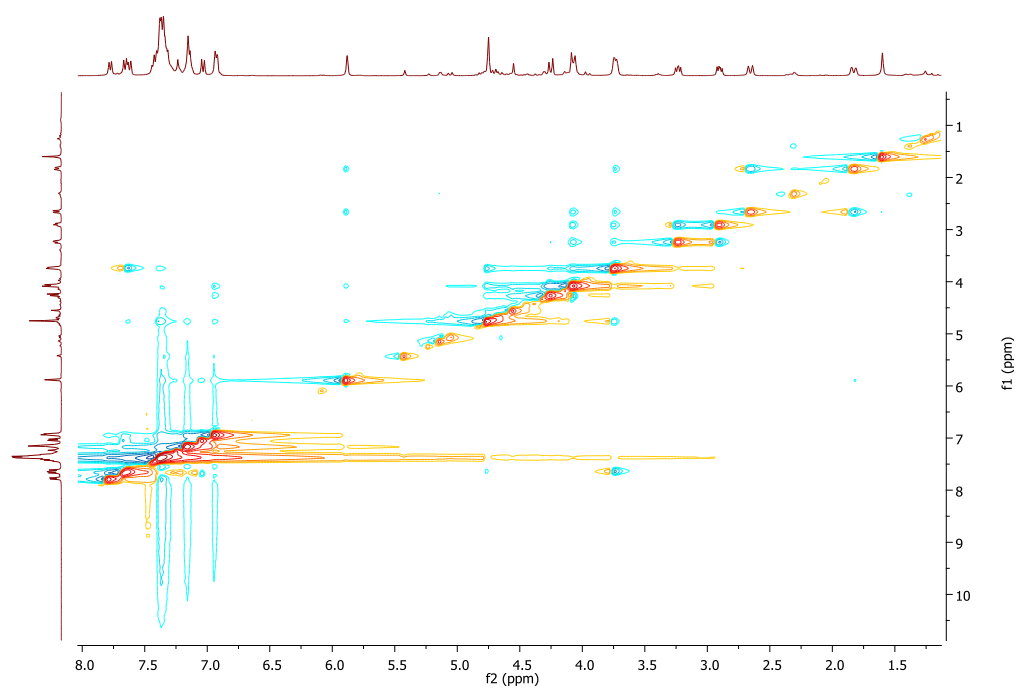
### 3.4 Espectro de HMQC



### 3.5 Espectro de HMBC

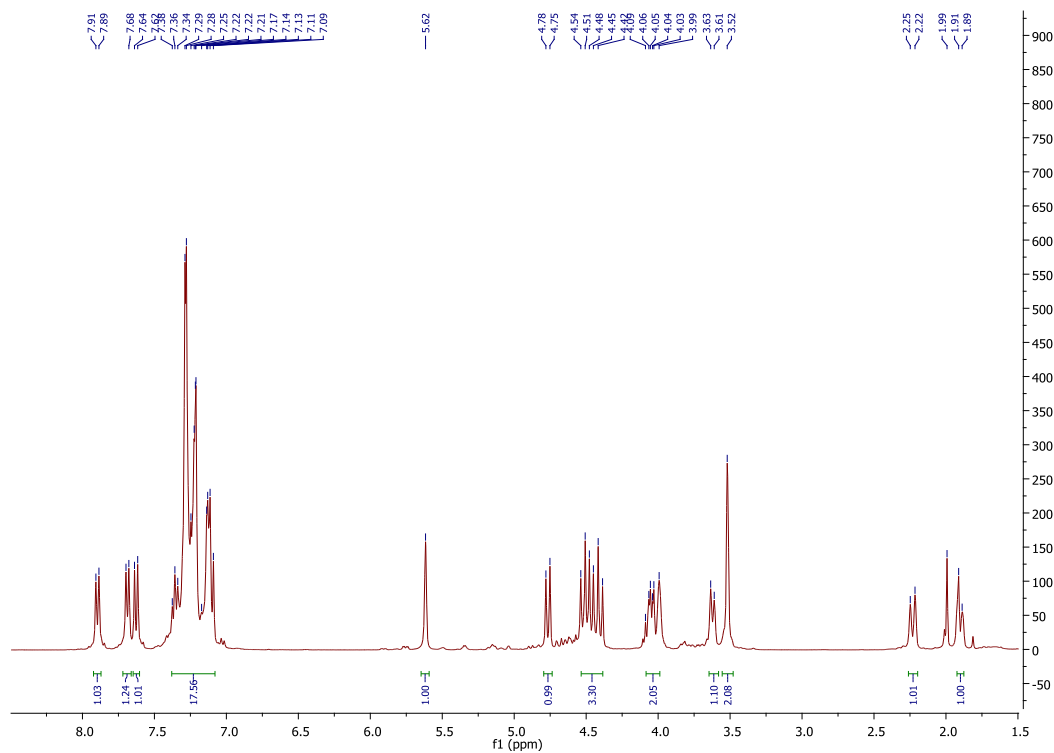


### 3.6 Espectro de NOESY

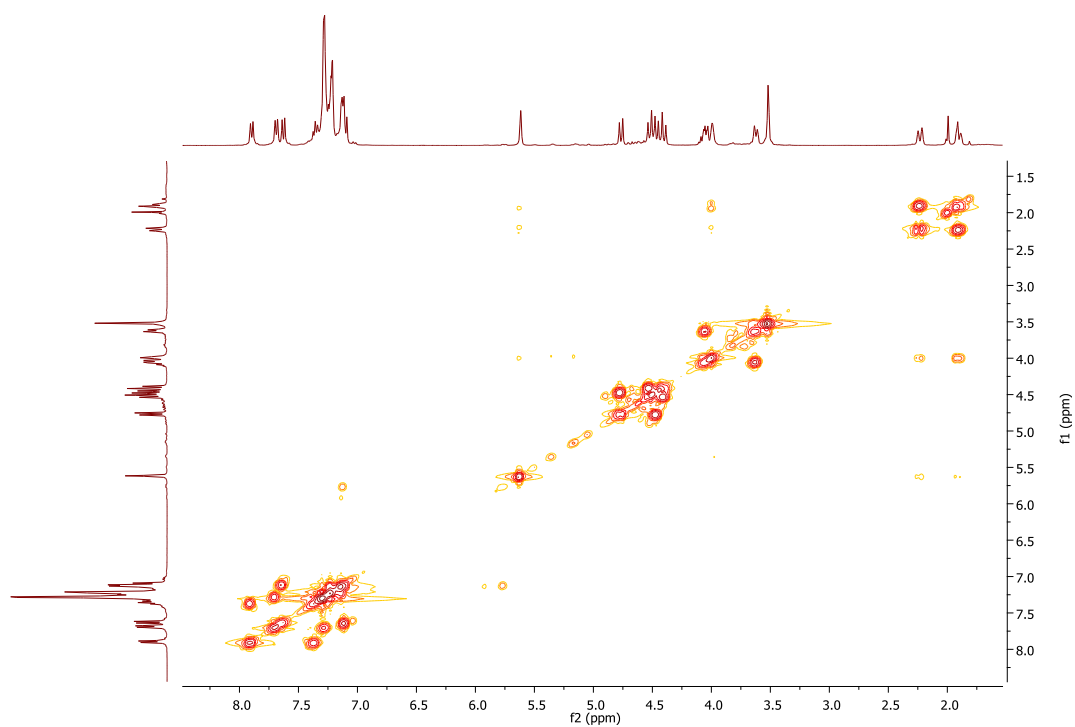


## Anexo 4. Espectro de RMN do composto 4,6-di-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosídeo de naftilo

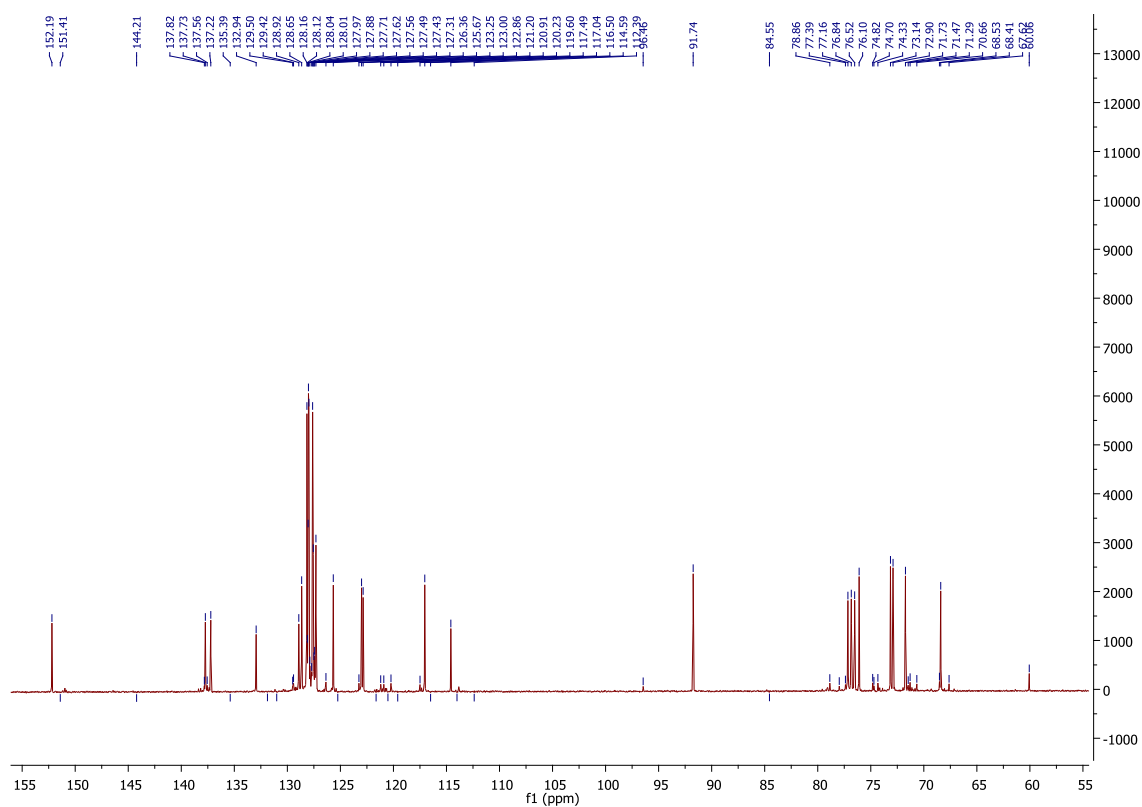
### 4.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



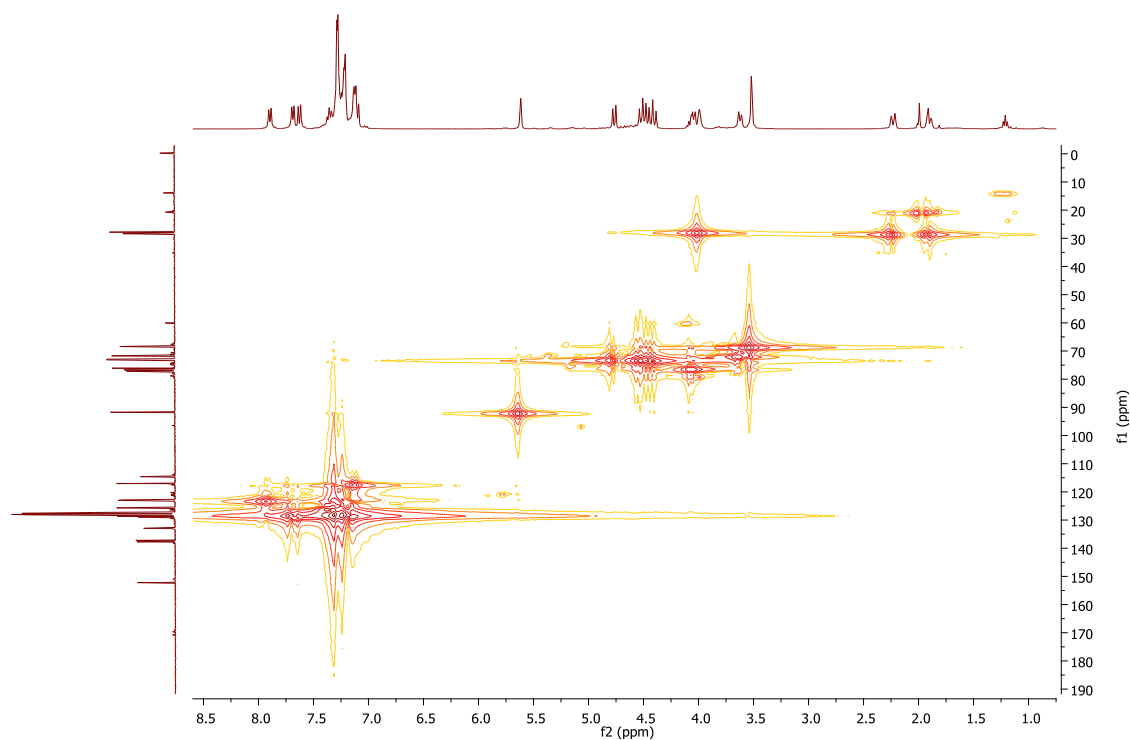
### 4.2 Espectro de COSY



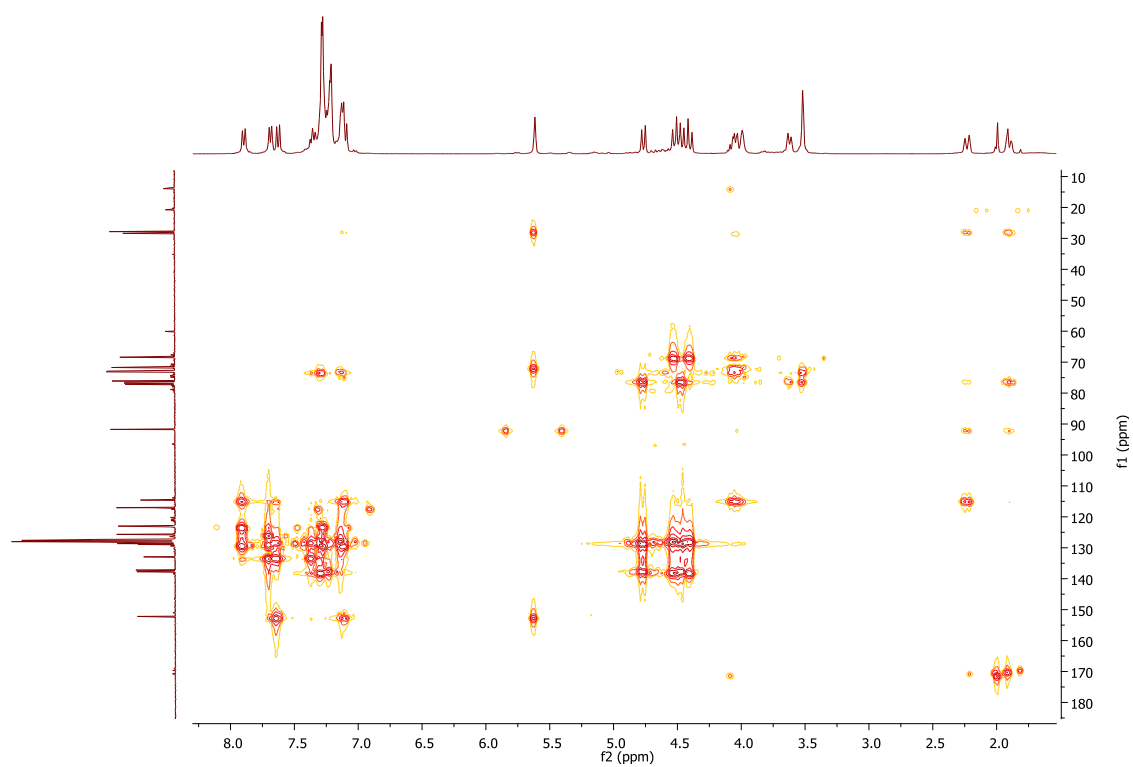
### 4.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



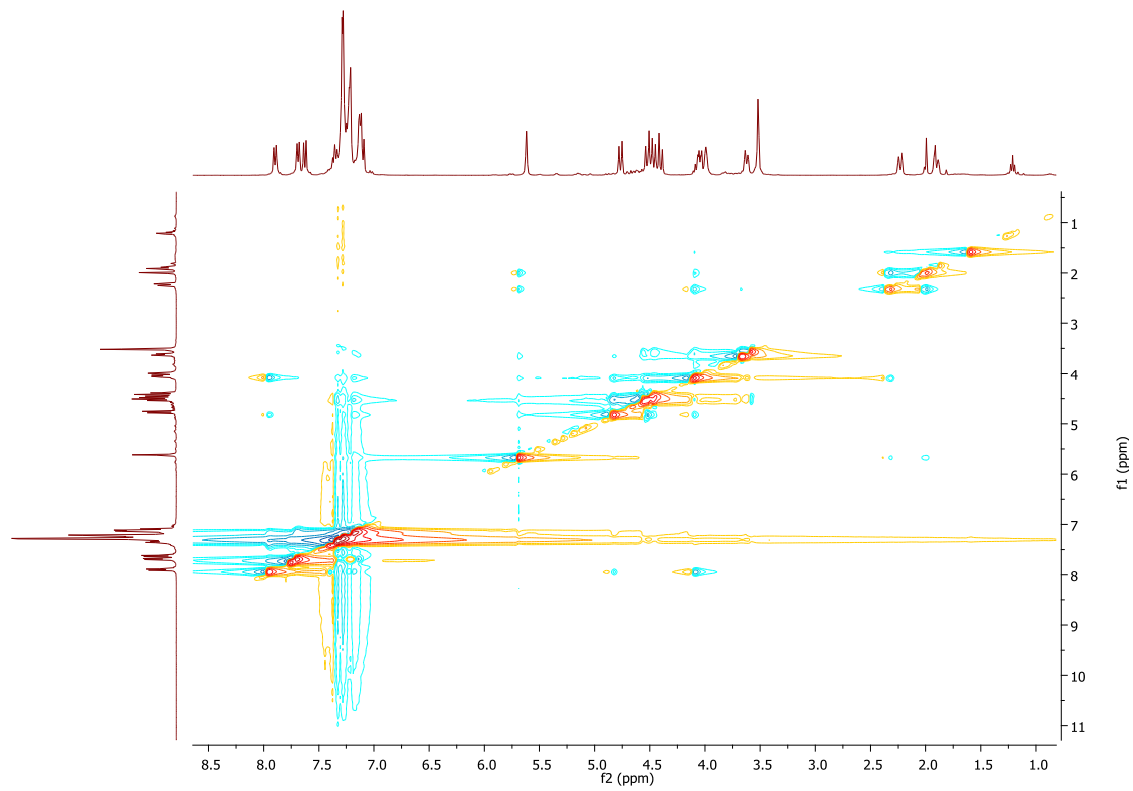
### 4.4 Espectro de HMQC



## 4.5 Espectro de HMBC

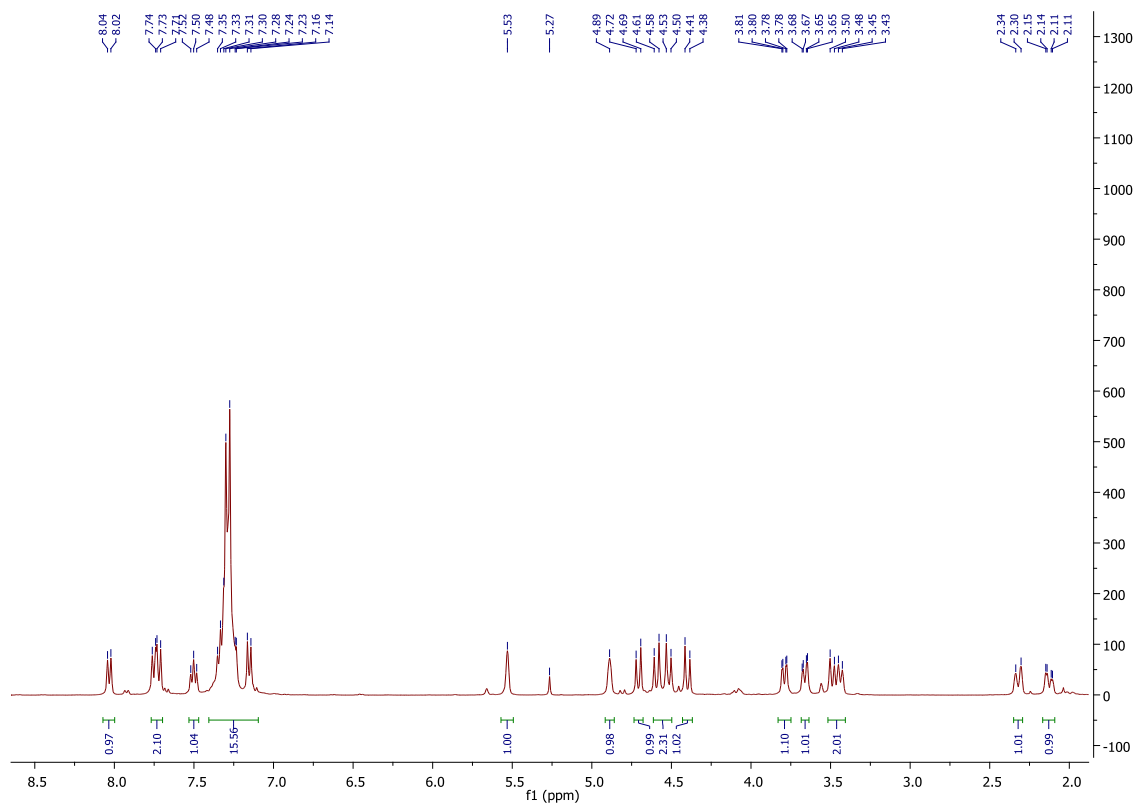


## 4.6 Espectro de NOESY

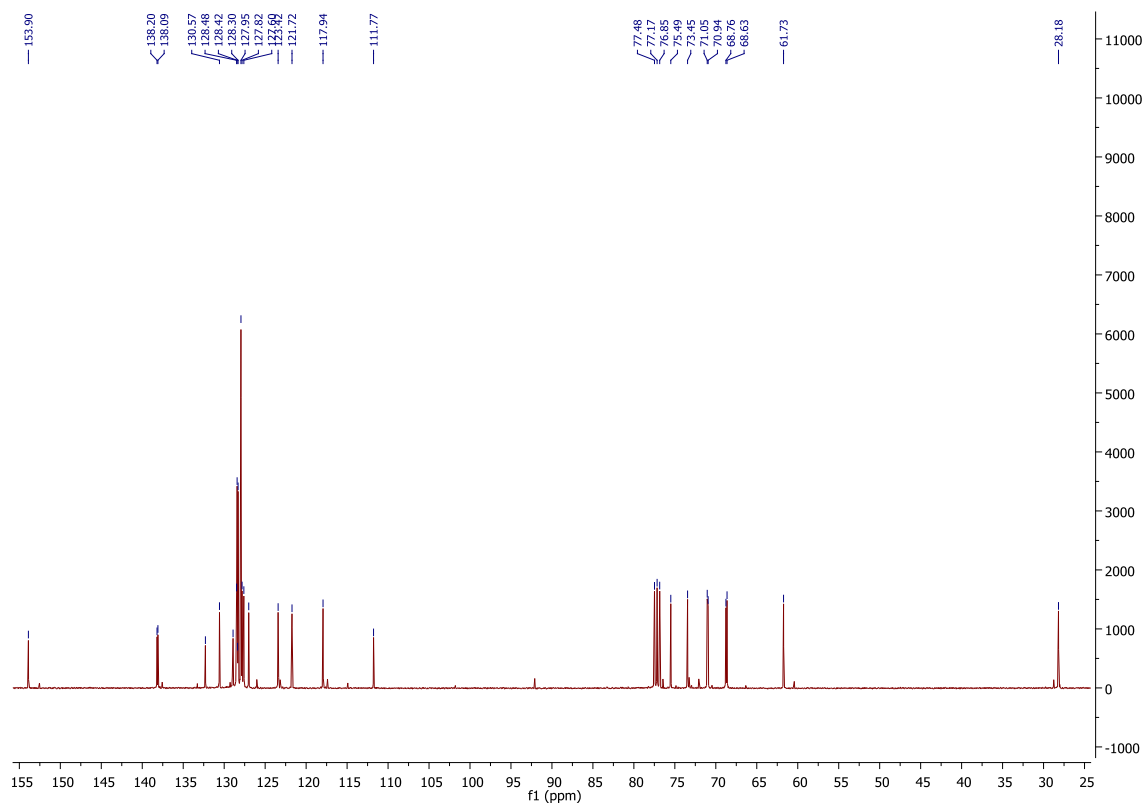


## Anexo 5. Espectro de RMN do composto 2-(4,6-di-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)naftol

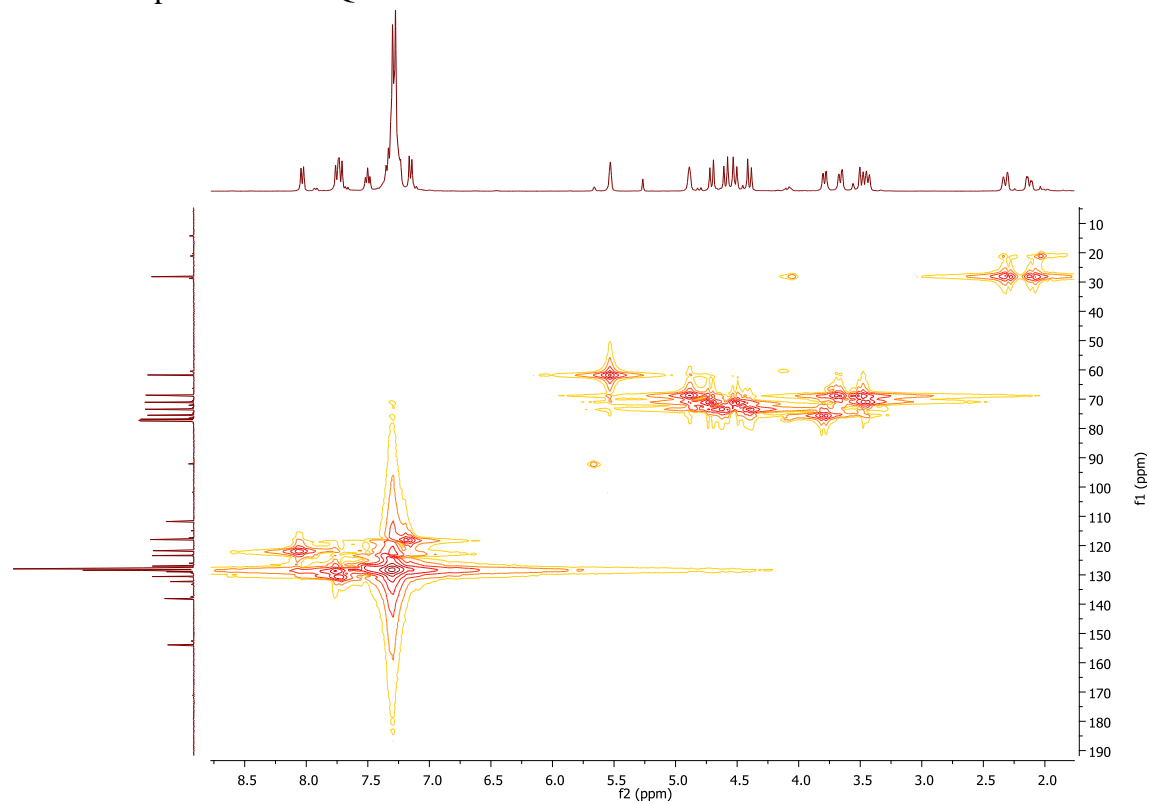
### 5.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



### 5.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN

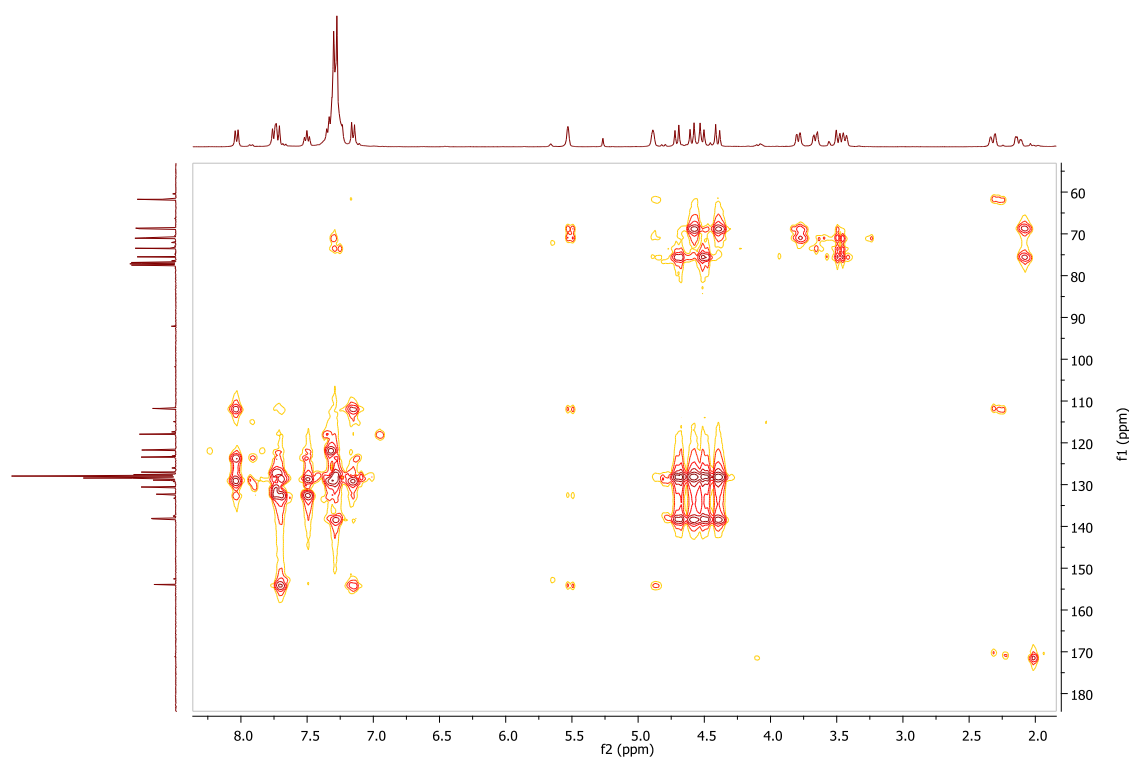


### 5.4 Espectro de HMQC

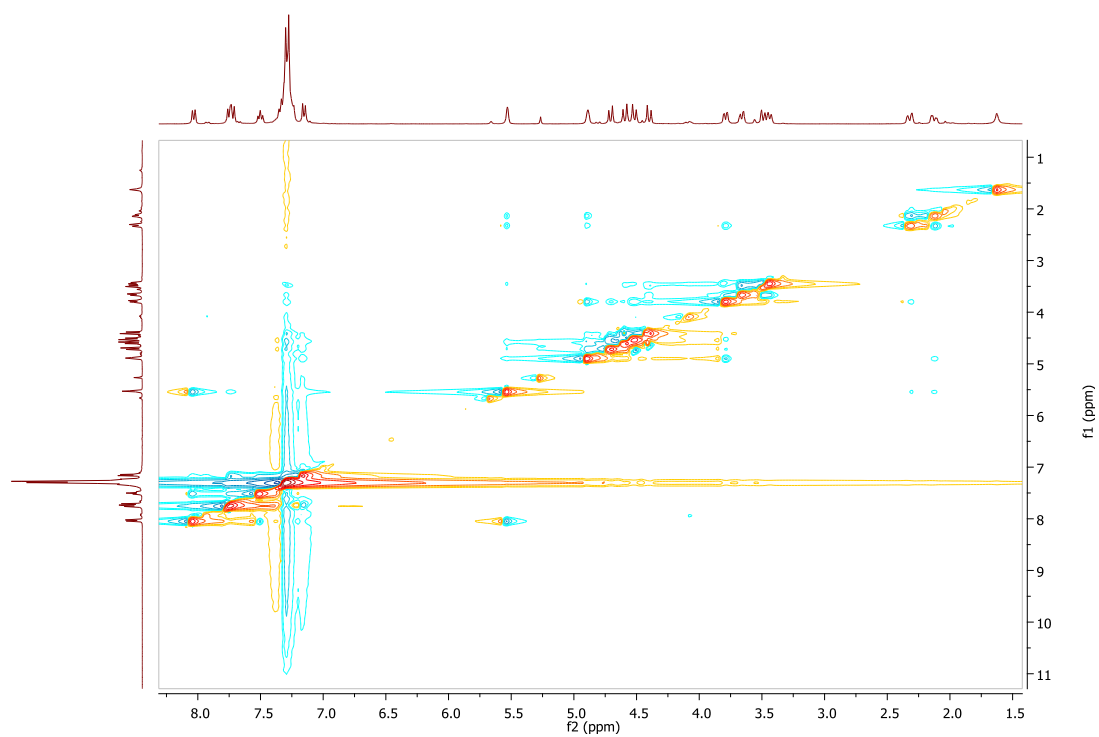




## 5.5 Espectro de HMBC

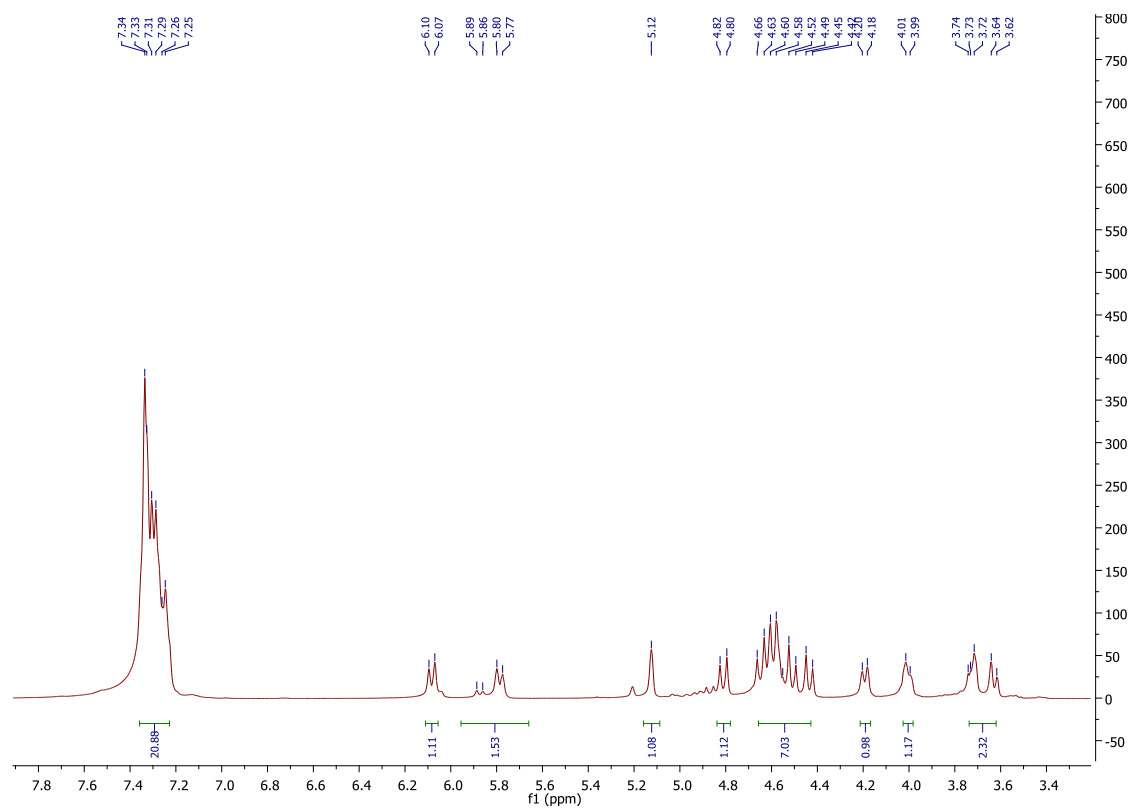


## 5.6 Espectro de NOESY

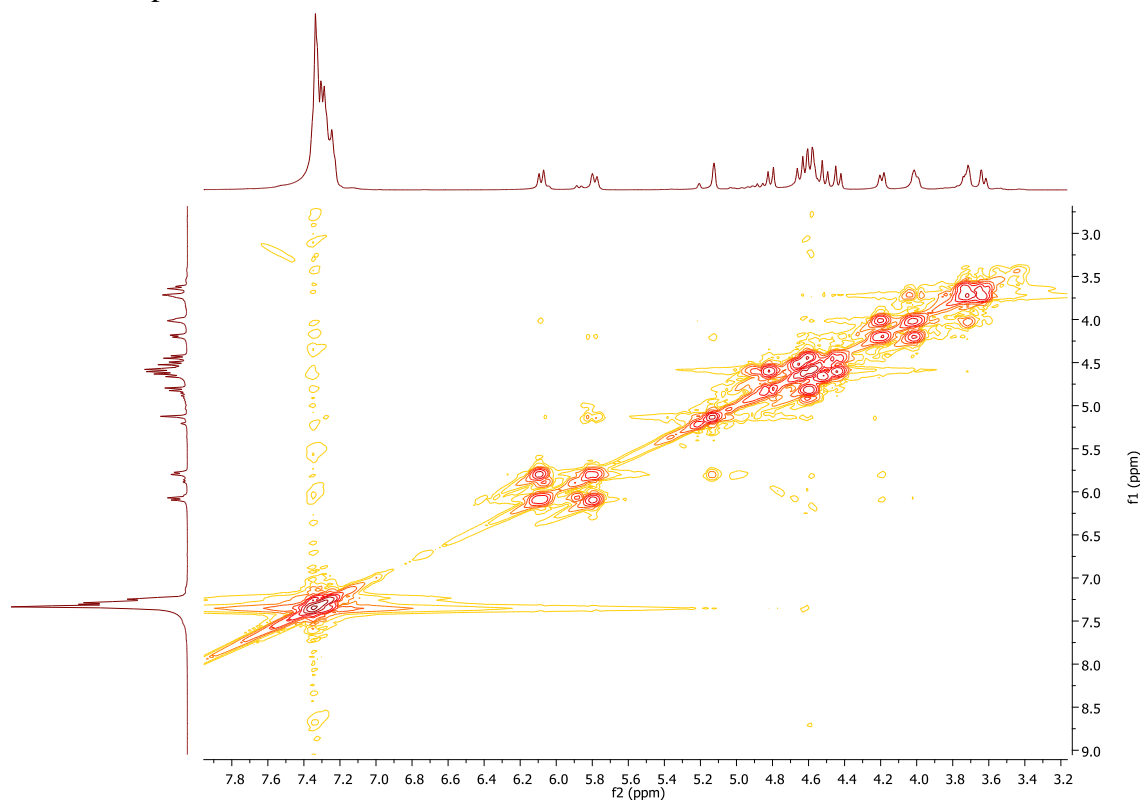


## Anexo 6. Espectro de RMN do composto 4,6-di-*O*-benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de benzilo

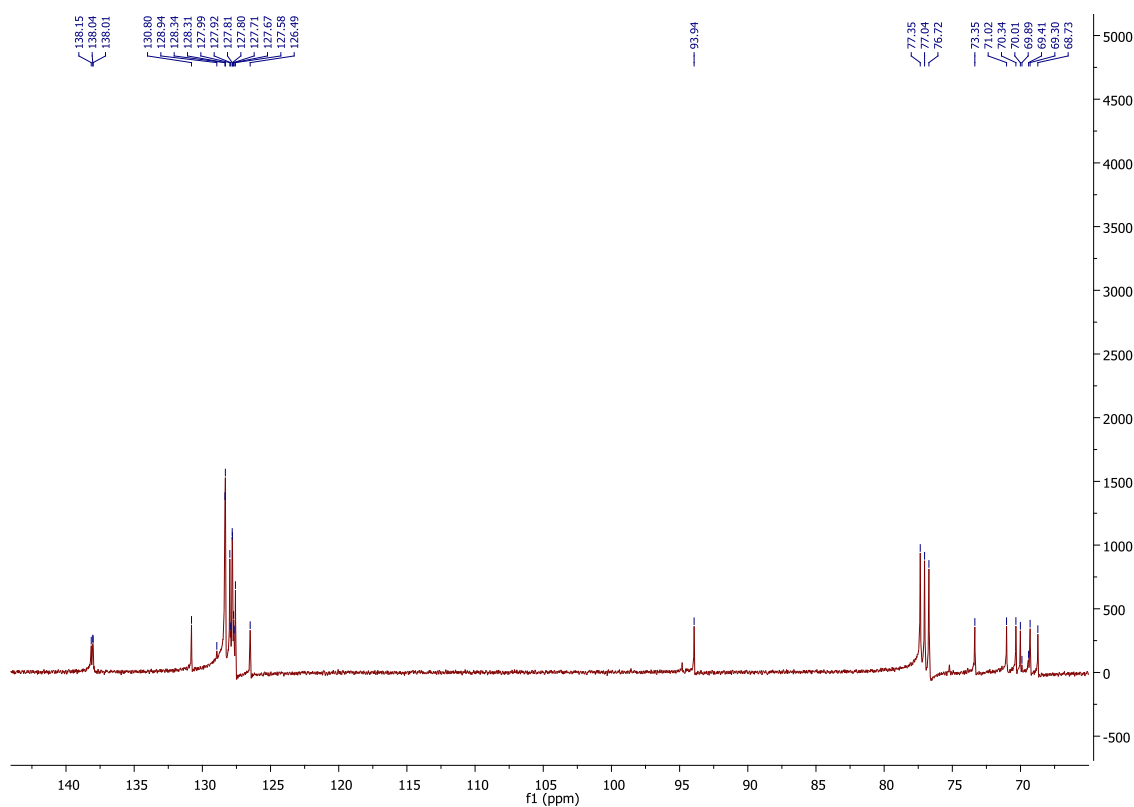
### 6.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



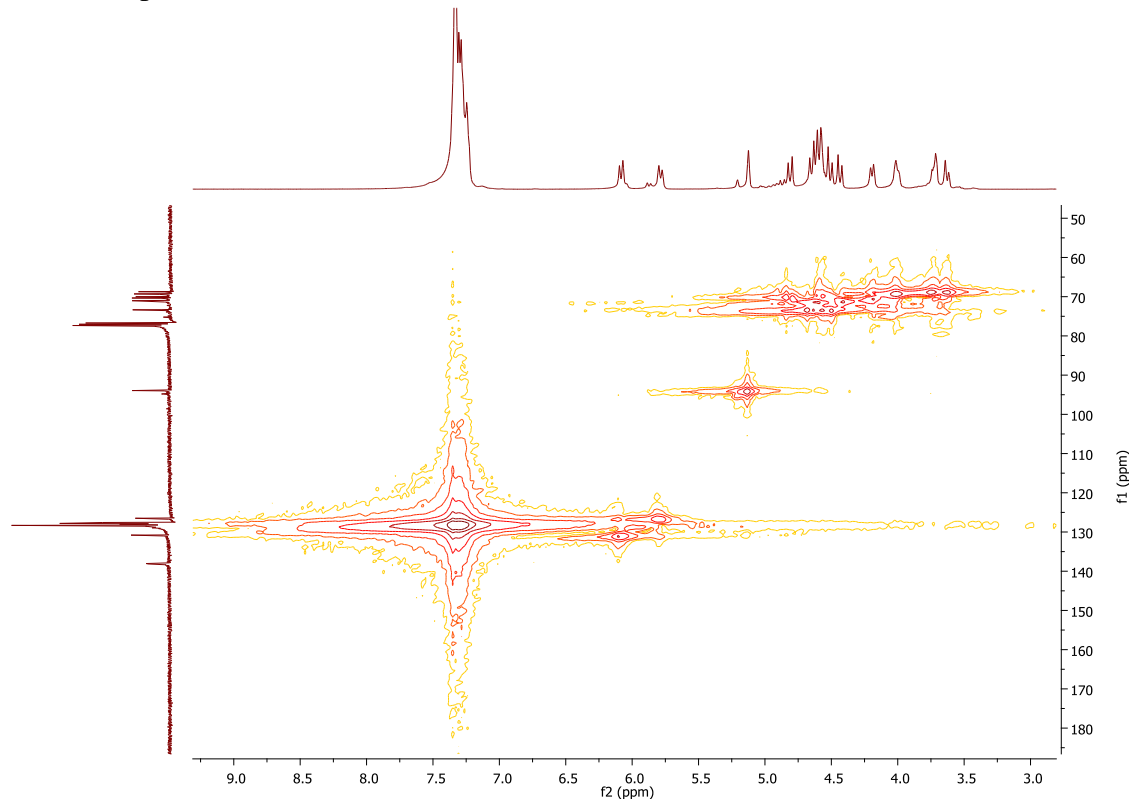
### 6.2 Espectro de COSY



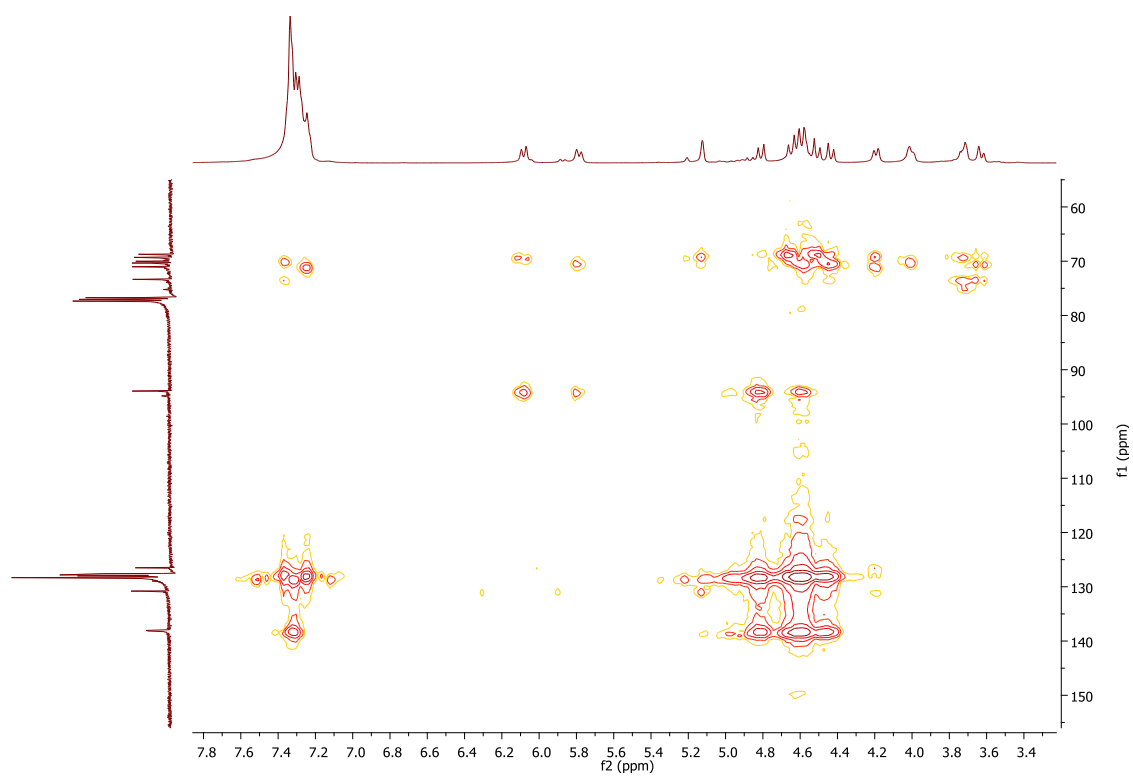
### 6.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



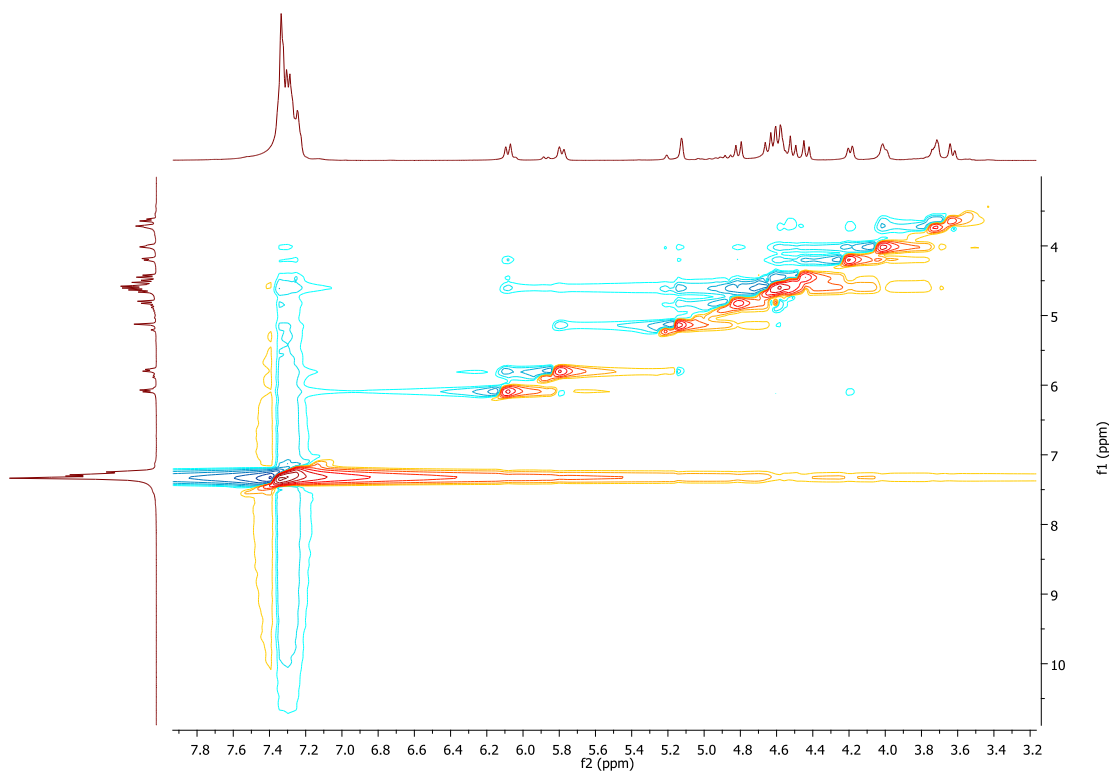
### 6.4 Espectro de HMQC



## 6.5 Espectro de HMBC

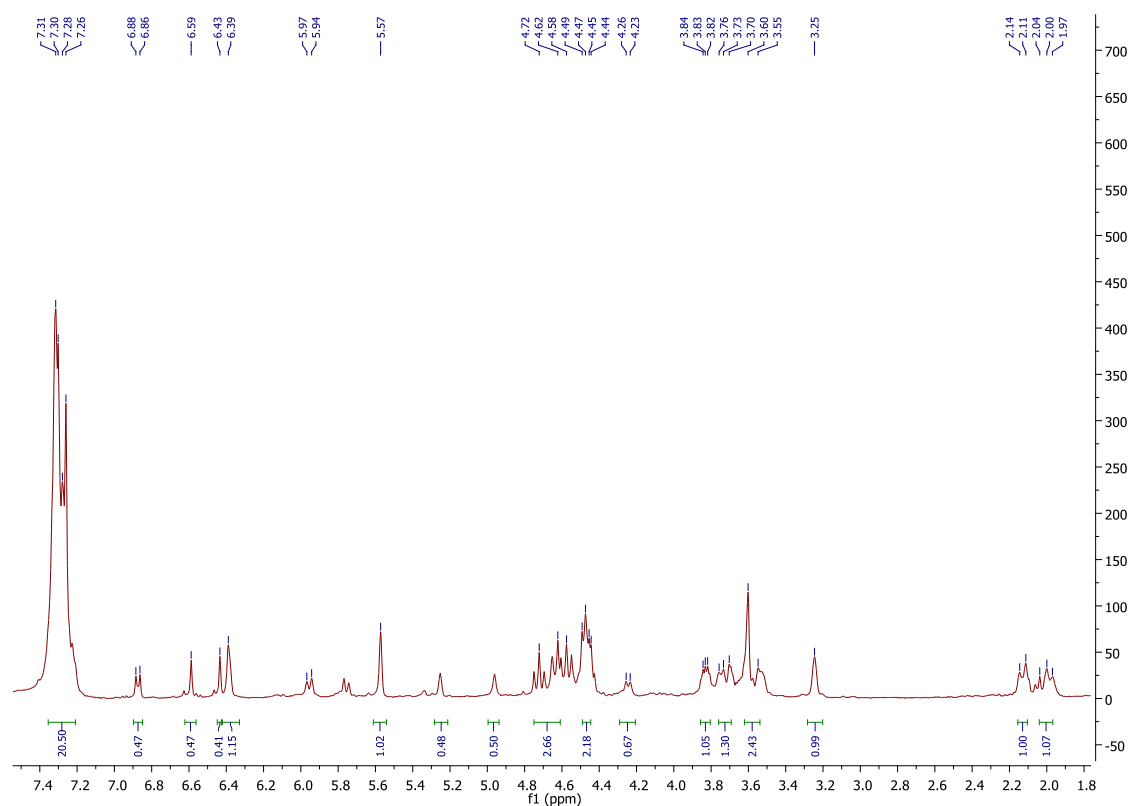


## 6.6 Espectro de NOESY

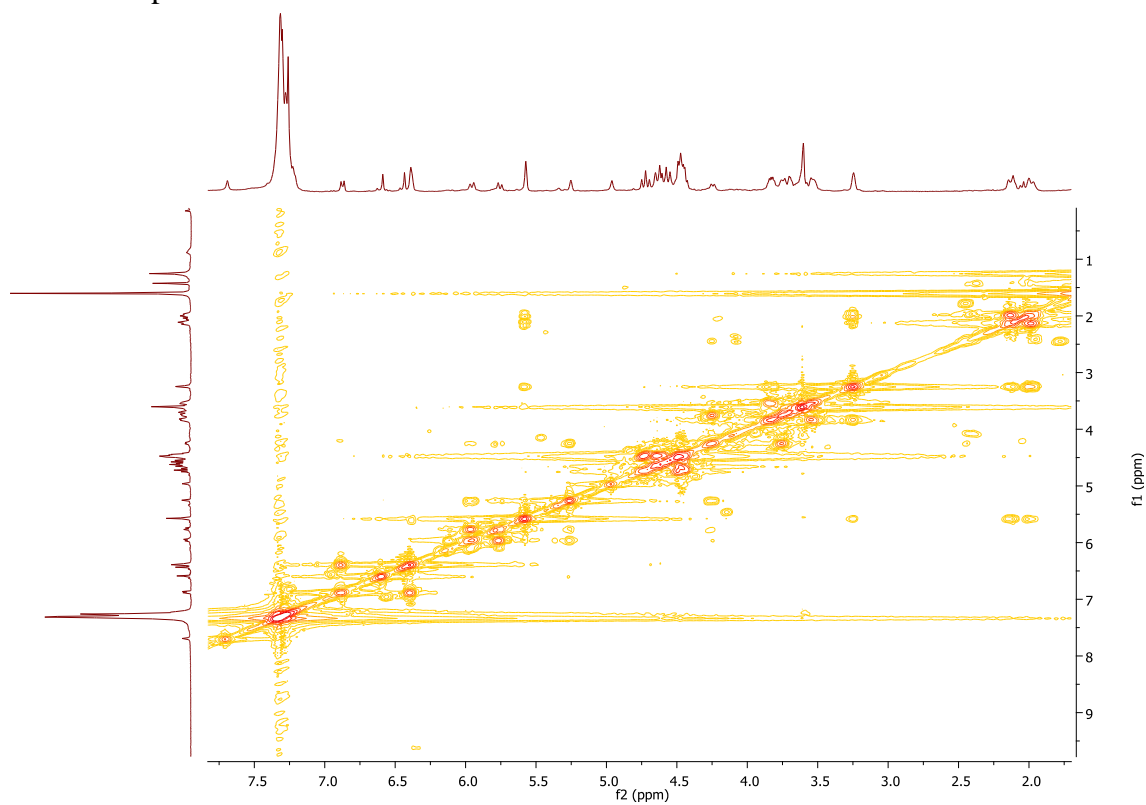


## Anexo 7. Espectro de RMN do composto 4,6-di-*O*-benzil-2-desoxi-3-*C*-(2,4-di-hidroxifenil)- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranoose

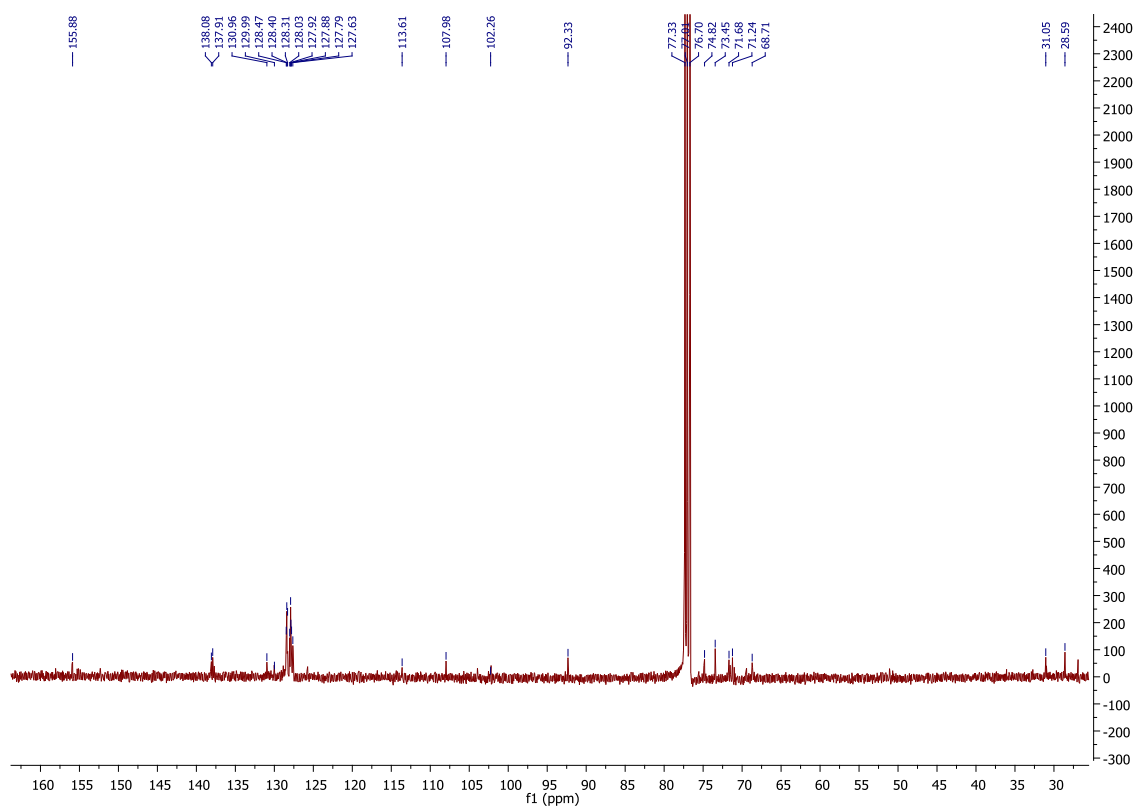
### 7.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



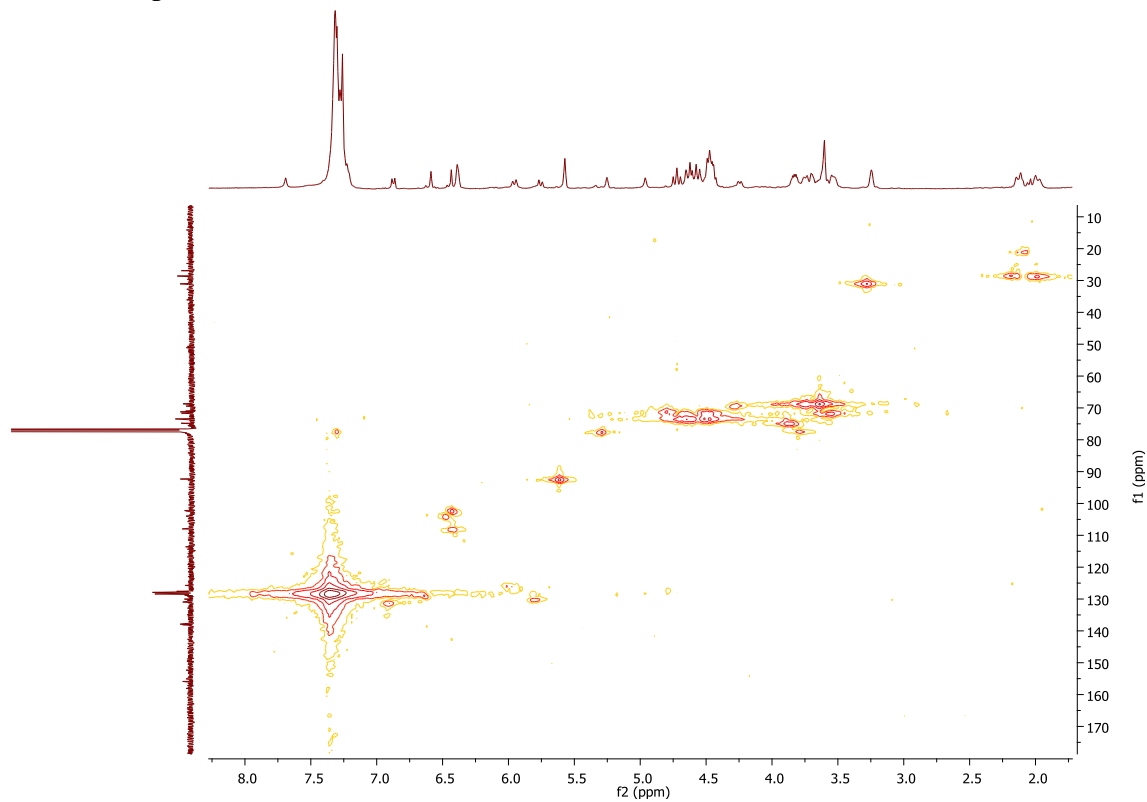
### 7.2 Espectro de COSY



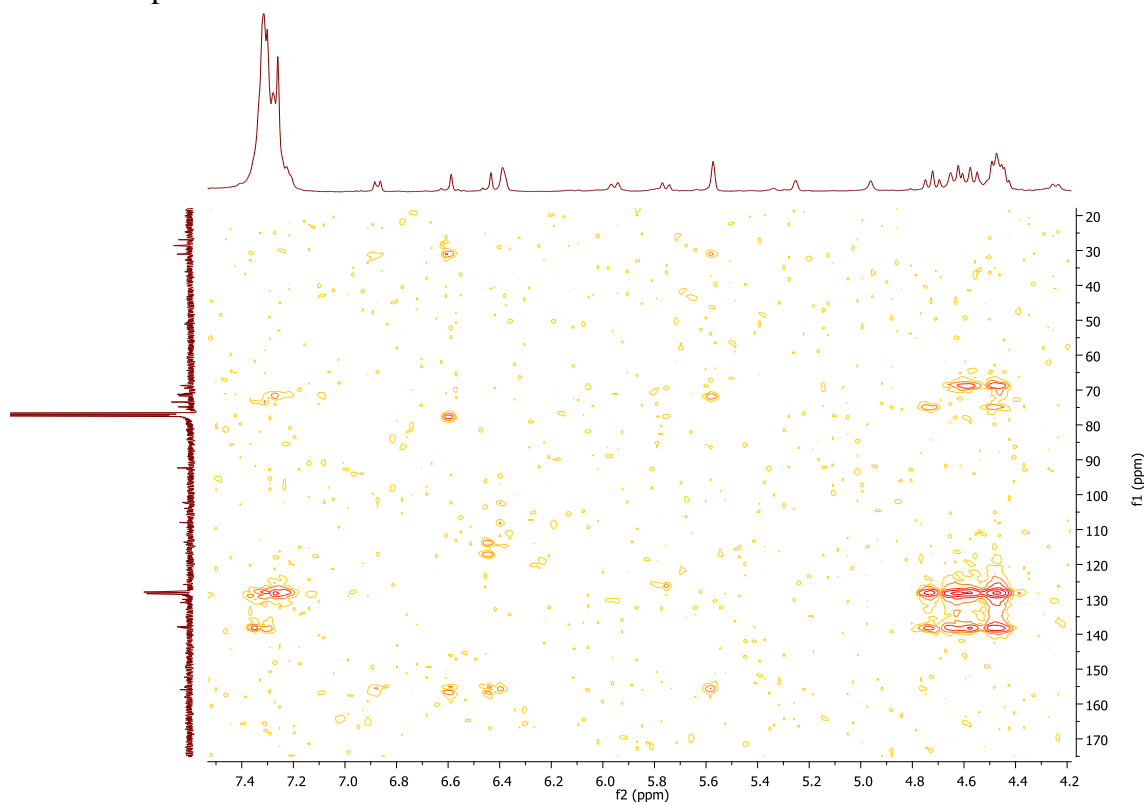
### 7.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



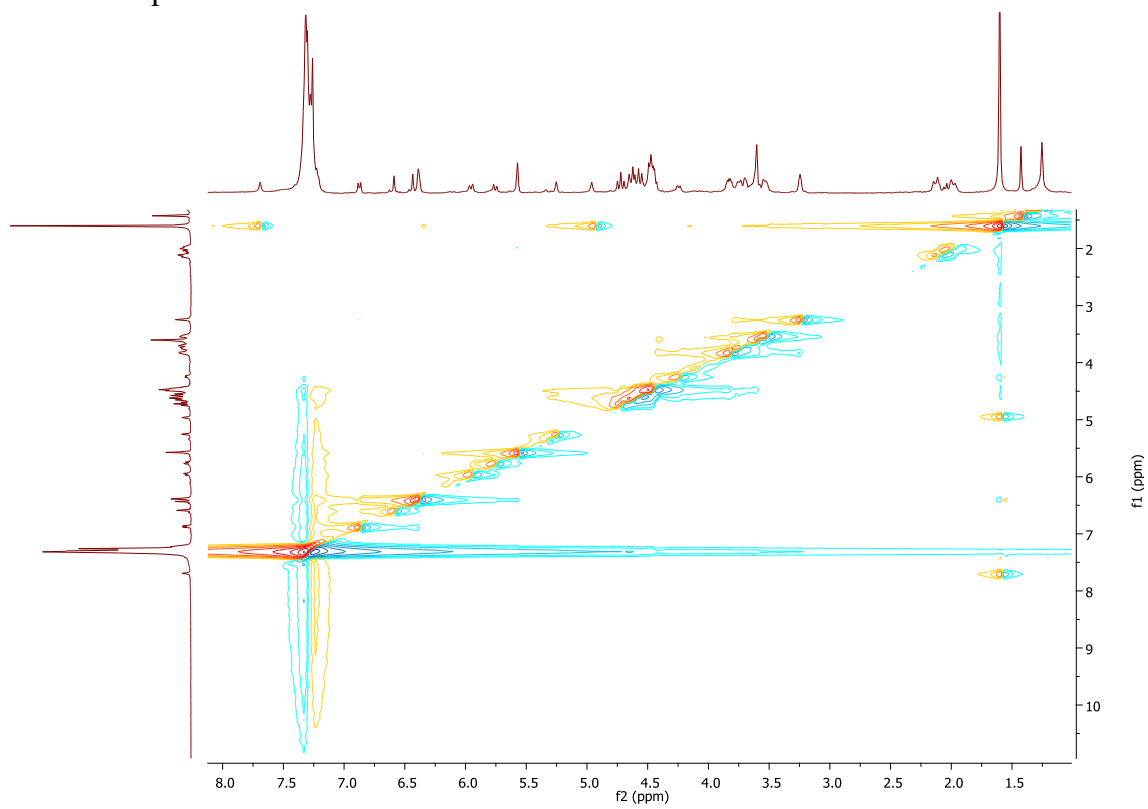
### 7.4 Espectro de HMQC



### 7.5 Espectro de HMBC

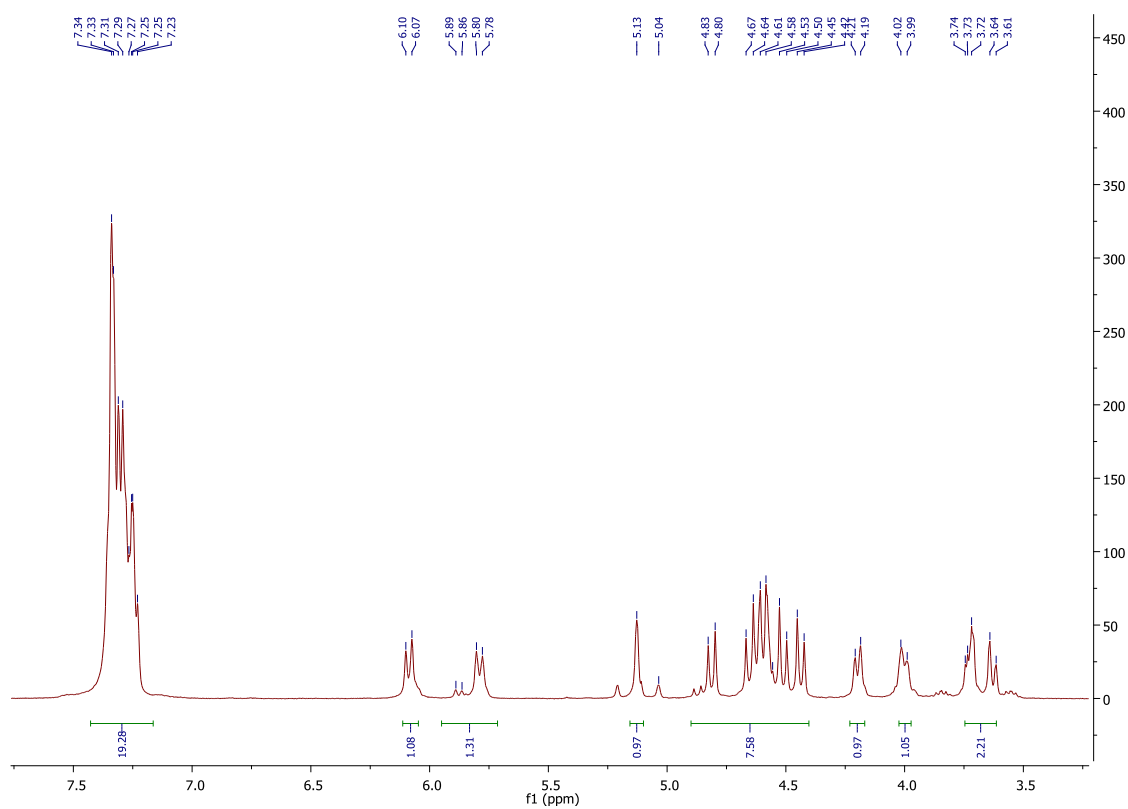


### 7.6 Espectro de NOESY

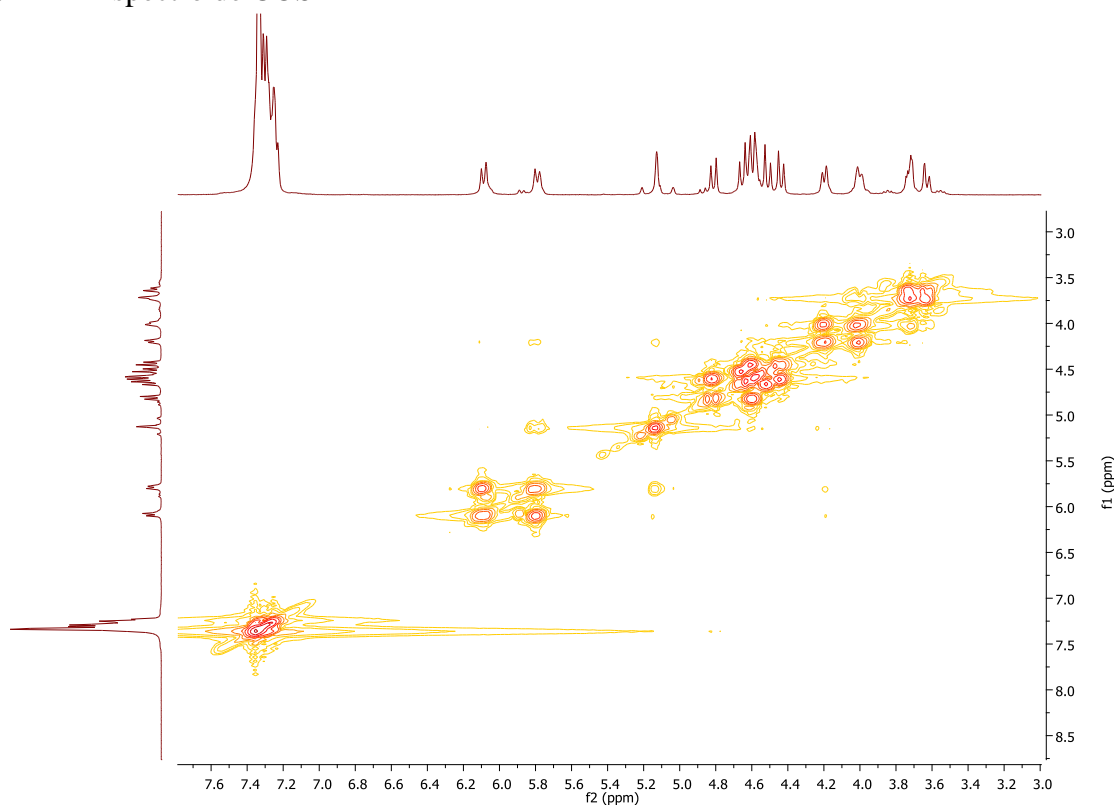


## Anexo 8. Espectro de RMN do composto 4,6-di-*O*-benzil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo de benzilo

### 8.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN

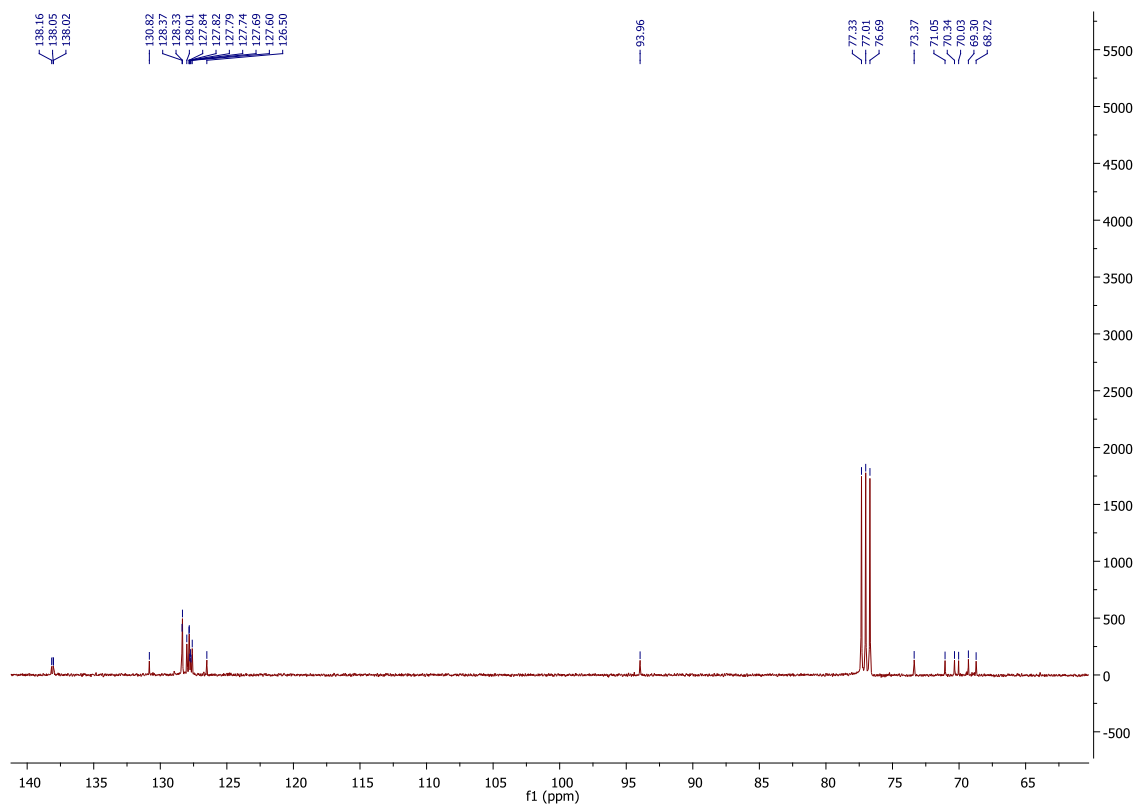


### 8.2 Espectro de COSY

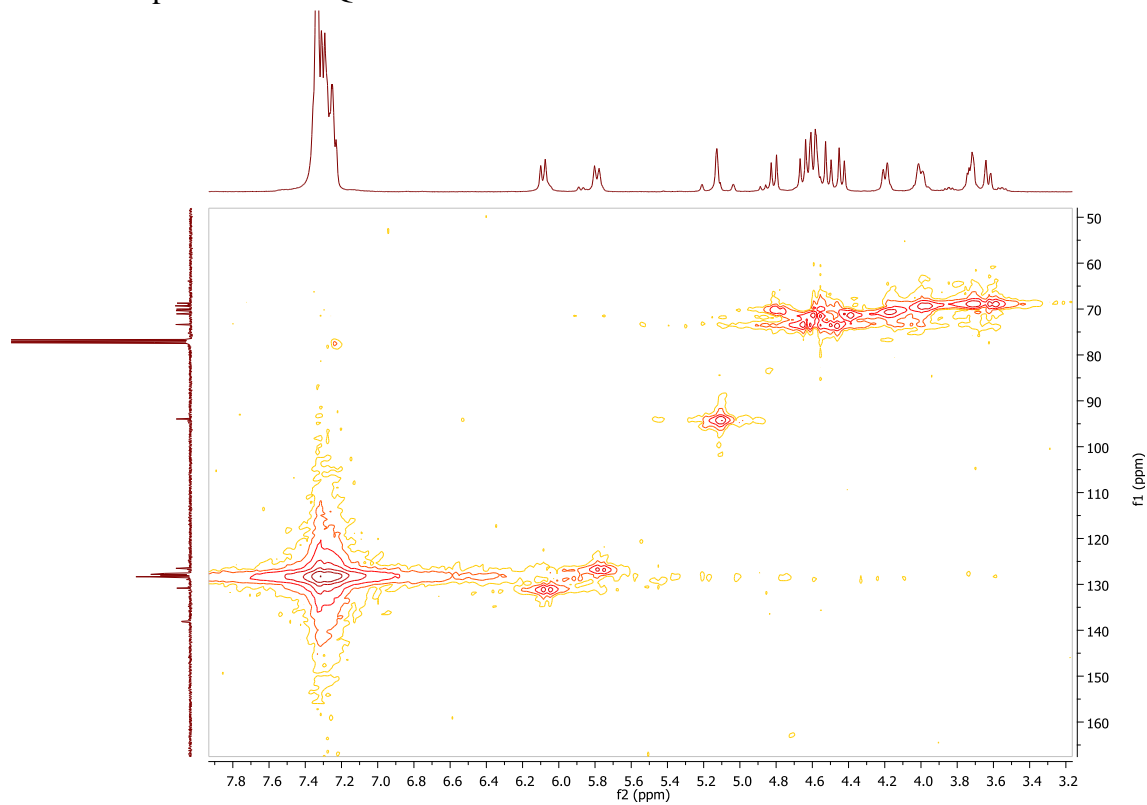




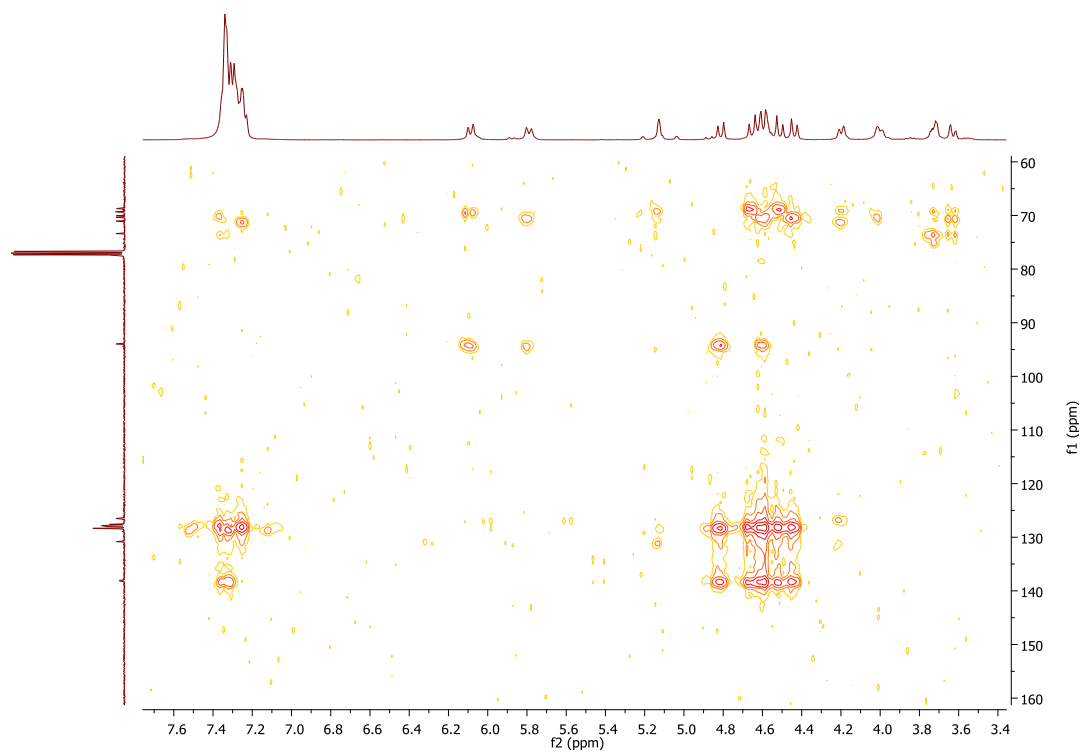
### 8.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



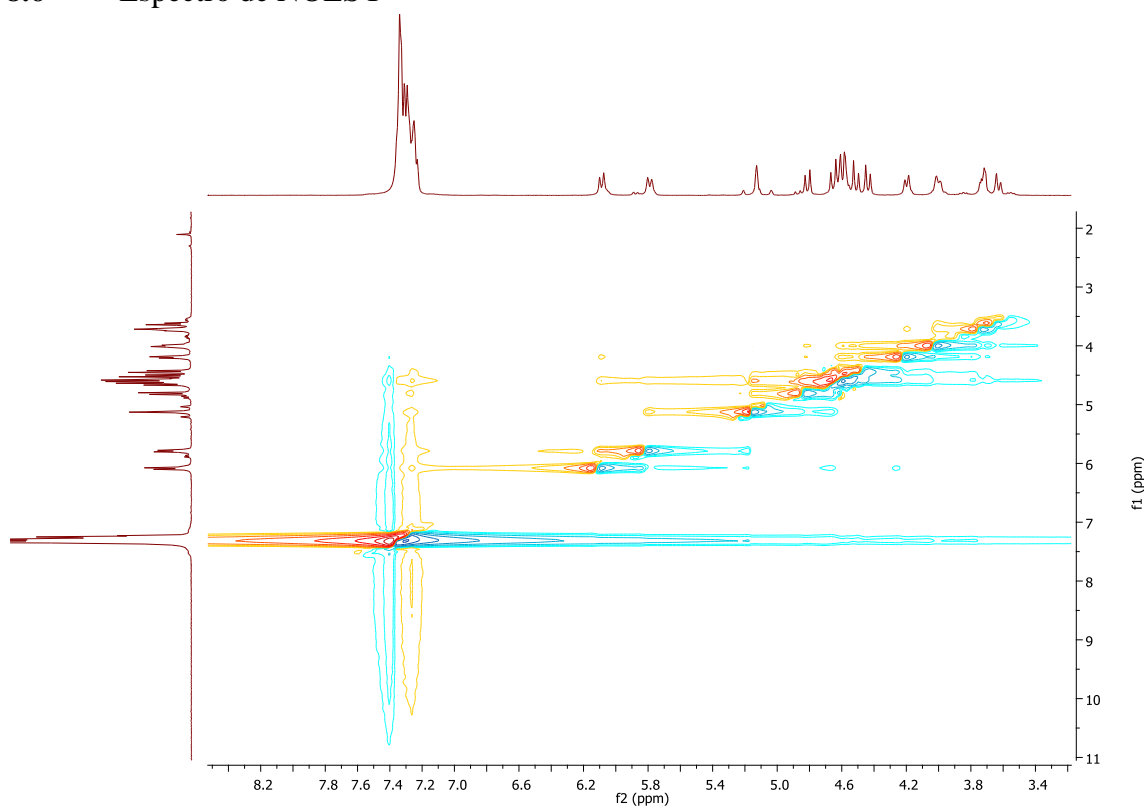
### 8.4 Espectro de HMQC



## 8.5 Espectro de HMBC

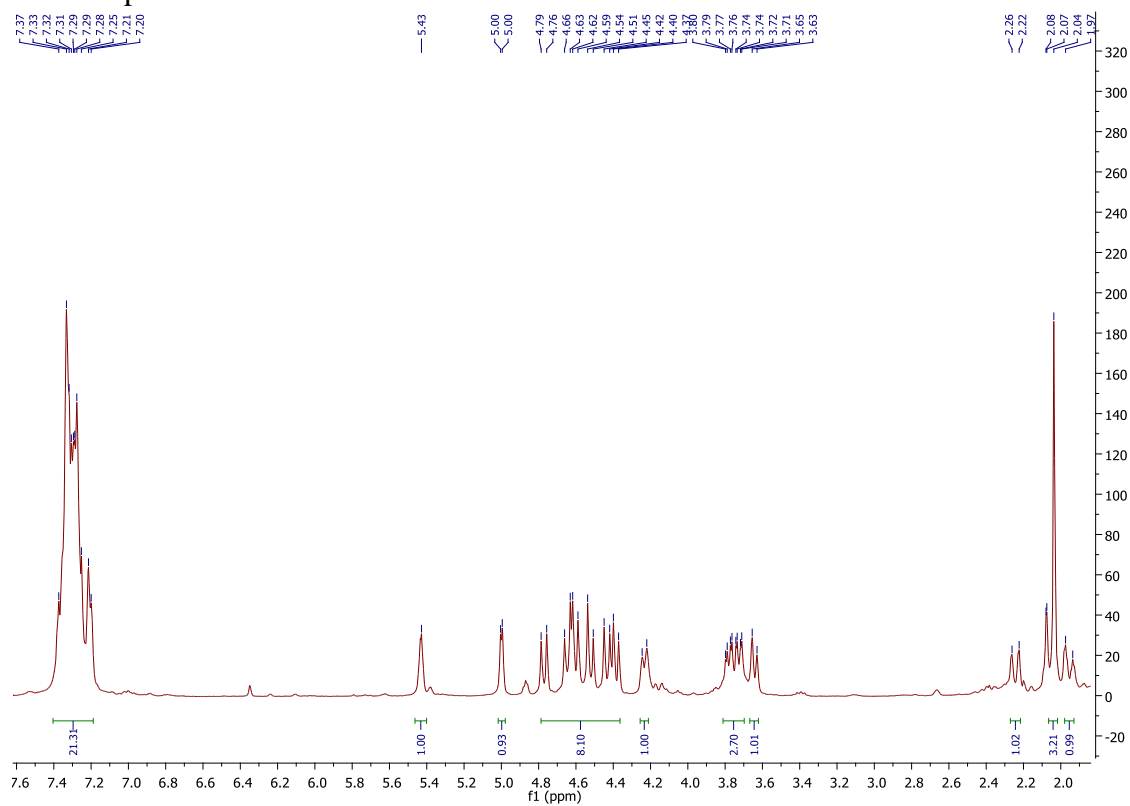


## 8.6 Espectro de NOESY

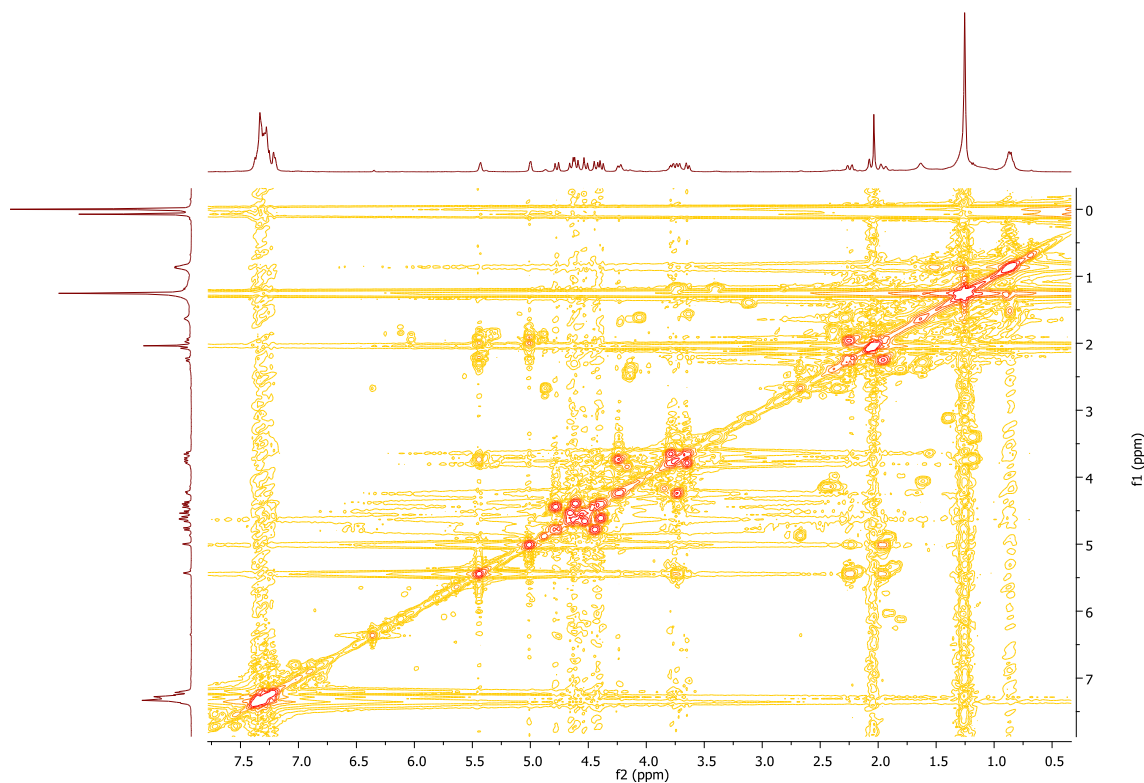


## Anexo 9. Espectro de RMN do composto 3-*O*-acetil-4,6-di-*O*-benzil-2-desoxi- $\alpha$ -D-ribo-hexopiranosídeo de benzilo

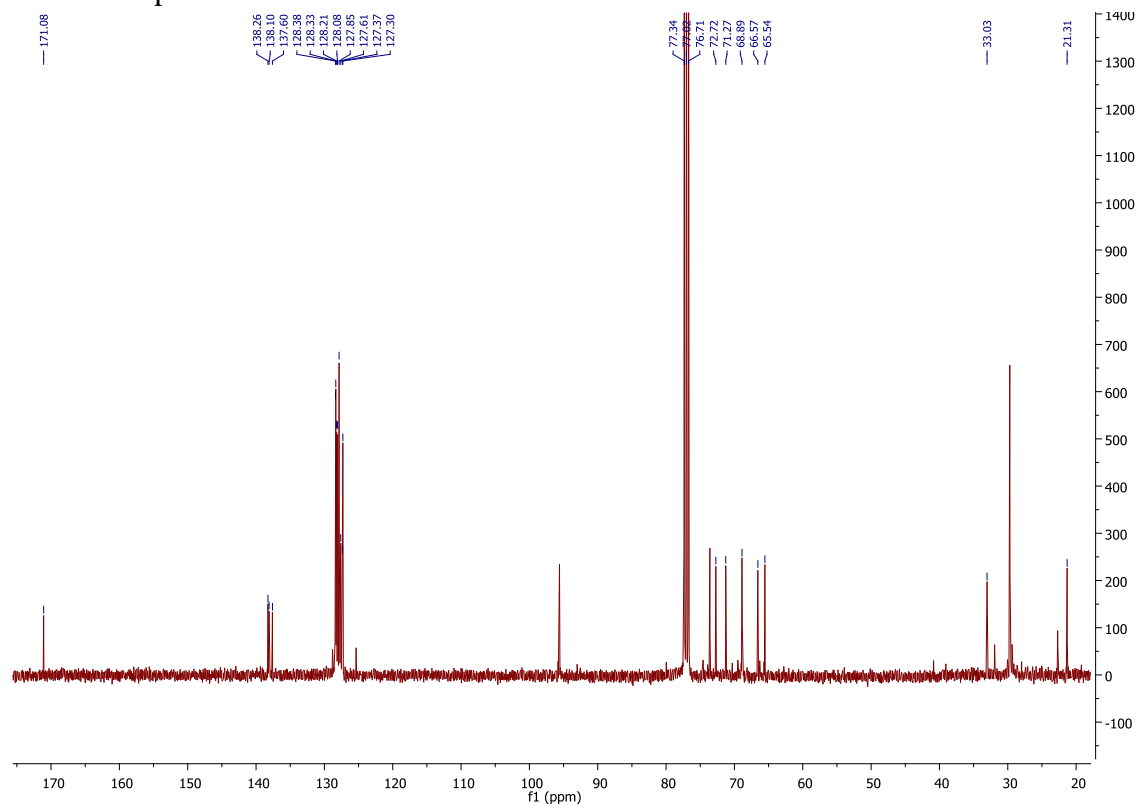
### 9.1 Espectro de $^1\text{H}$ -RMN



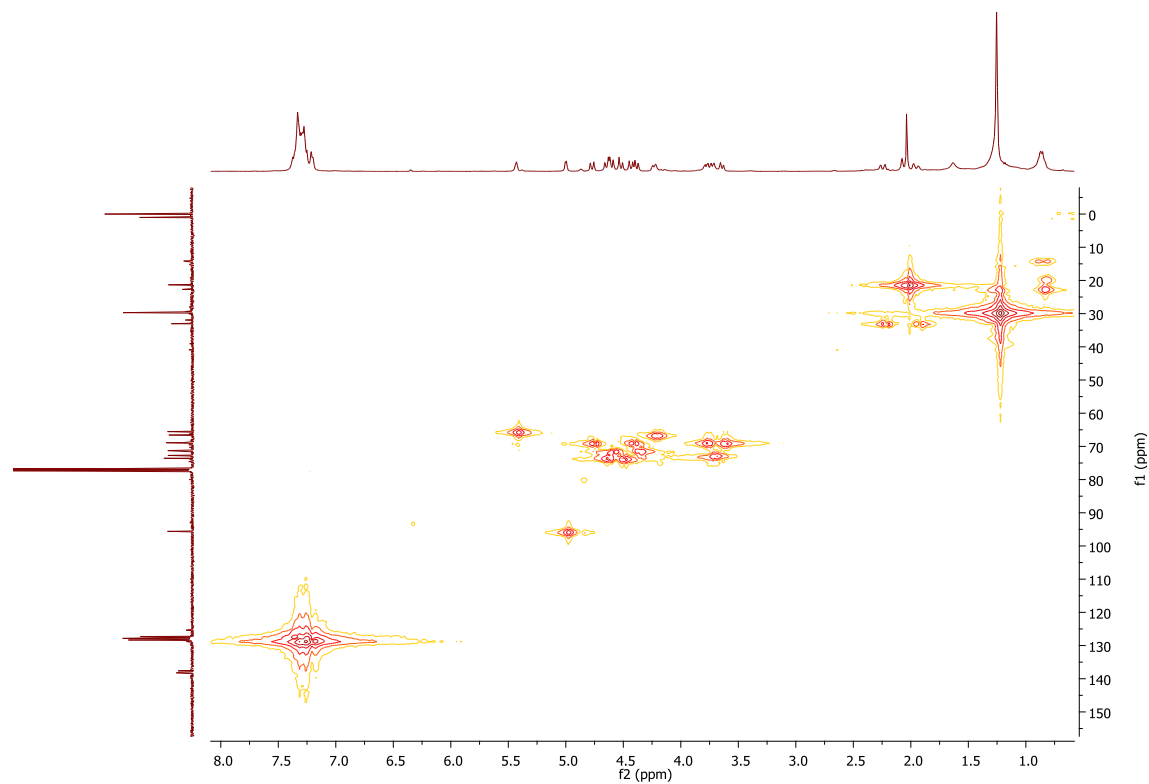
### 9.2 Espectro de COSY



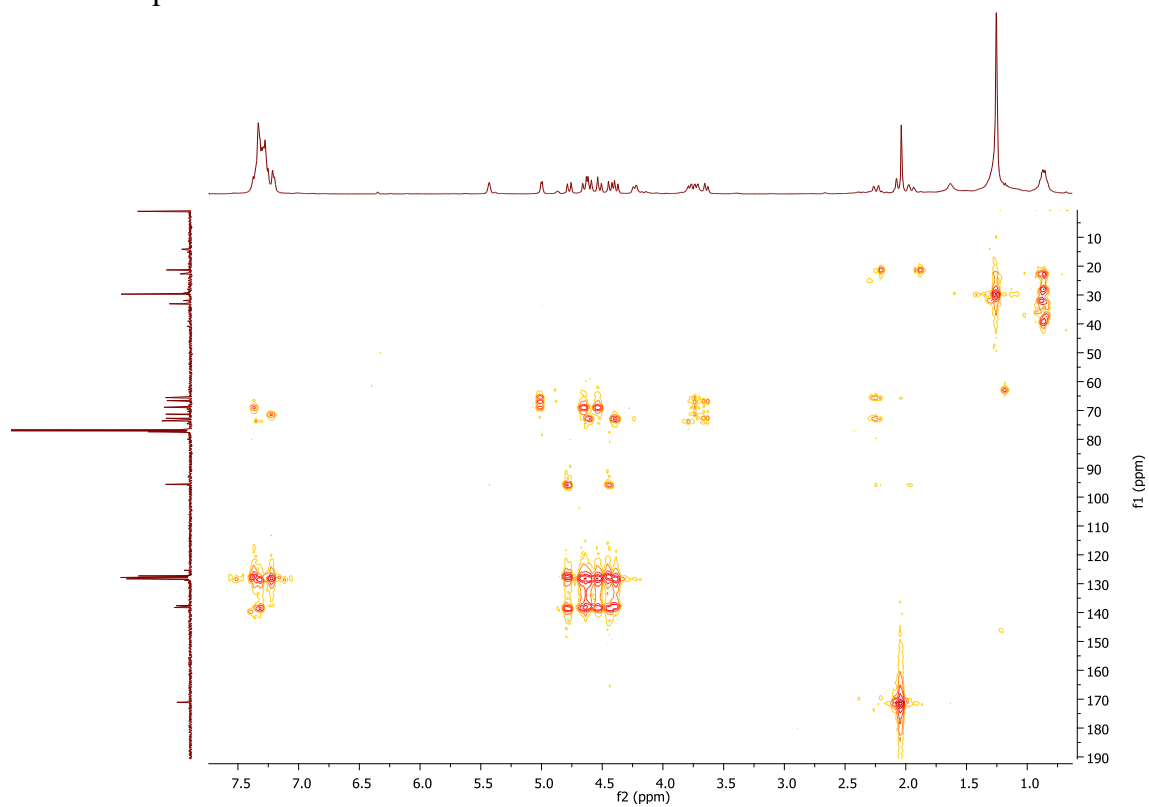
### 9.3 Espectro de $^{13}\text{C}$ -RMN



### 9.4 Espectro de HMQC



## 9.5 Espectro de HMBC



## 9.6 Espectro de NOESY

